

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1925-1926 — N° 59

SUR

QUELQUES FORMES CYTOLOGIQUES DES MÉLANOMES

Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté
et du Centre anticancéreux de Bordeaux et du Sud-ouest.



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Décembre 1925

PAR

Léo-Gaston-Georges IMBERT

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE,
PRÉPARATEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ,
INTERNE PROVISoire DES HÔPITAUX

Né à PÉRIGUEUX (Dordogne), le 8 décembre 1901.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	<i>Président.</i>
		G. DUBREUIL, professeur...	{ <i>Juges.</i>
		MURATET, agrégé	
		BONNIN, agrégé.....	



BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTES

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1925



UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1925-1926 — N° 59

SUR
QUELQUES FORMES CYTOLOGIQUES
DES MÉLANOMES

Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté
et du Centre anticancéreux de Bordeaux et du Sud-ouest.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Décembre 1925

PAR

Léo-Gaston-Georges IMBERT

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE,
PRÉPARATEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ,
INTERNE PROVISOIRE DES HÔPITAUX

Né à PÉRIGUEUX (Dordogne), le 8 décembre 1901.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	<i>Président.</i>
		G. DUBREUIL, professeur...	{ <i>Juges.</i>
		MURATET, agrégé	
		BONNIN, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTES

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1925

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON, MOURE.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.....	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGES.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques.....	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	W. DUBREUIL.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale.....	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	N.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. PRINGETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie). — CARLES (Thérapeutique et pharmacologie).
PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	VILLEMIN.	Médecine générale.....	MICHELEAU.
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	BONNIN.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	JEANNENEY.
id.....	N.	id.....	N.
Physique biologique et médicale.....	N.	id.....	N.
Chimie biologique et médicale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
Médecine générale.....	MAURHAC.	id.....	FAUGÈRE.
id.....	LEURET.	Ophtalmologie.....	TEULIÈRES.
id.....	DUPERIÉ.	Oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
id.....	GREYX.	Pharmacie.....	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	ANDÉRODIAS.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques.....	LABAT.
Accouchements.....	PERY.	Chimie pharmaceutique.....	GOLSE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Chimie minérale.....	GOLSE.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. N.

Pathologie externe (4^e année) et petite chirurgie..... CHARRIER.

Pathologie externe (3^e année) et petite chirurgie..... LOUBAT.

Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de mon profond amour
filial et de ma vive reconnaissance pour
les grands sacrifices qu'ils ont consentis
pour moi.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES FRÈRES

A TOUS CEUX QUI ME VEULENT DU BIEN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. MURATET

*Chef des travaux pratiques d'anatomie pathologique,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BONNIN

*Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre*

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BARTHÉLEMY

*Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF FOURGOUS

*Sous-Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine
et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

AUX PROFESSEURS

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE NAVALE ET COLONIALE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZÈS

*Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Médecin-chef du service des contagieux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

SUR

QUELQUES FORMES CYTOLOGIQUES

DES MÉLANOMES

INTRODUCTION ET AVANT-PROPOS

Les tumeurs mélaniques sont de plus en plus à l'ordre du jour. Le terme de « mélanome » que nous adoptons est très général : il englobe toutes les tumeurs malignes susceptibles d'élaborer du pigment mélanique. Il est synonyme d'un grand nombre d'appellations telles que : nævocarcinomes, nævosarcomes, mélanocytoblastomes, chromatophoromes, mélanoma-sarcomatodes, fungus hématodes, etc... Tous ces termes nous font présager quel doit être le polymorphisme de ces néoplasies qui ont pu susciter des dénominations aussi variées.

Les mélanomes, assez fréquents quand on les recherche attentivement, ne sont pas toujours faciles à diagnostiquer. Mais, dira-t-on, leur pigmentation est une propriété singulière. En réalité rien n'est plus contingent que l'élaboration de mélanine parfaitement élaborée dans ces tumeurs; il existe des mélanomes apigmentés dont l'étude est très intéressante. En outre le polymorphisme des cellules qui les constituent est considérable. Deux de ces tumeurs, provenant de deux sujets

différents, se montrent tellement dissemblables au point de vue cytologique, qu'on a peine à leur donner la même étiquette.

Les mélanomes ne se ressemblent que sur un point, c'est leur grande malignité habituelle qui en fait une affection redoutable.

Etudier un certain nombre de ces tumeurs parmi les plus différentes à première vue; noter, dans une étude cytologique détaillée, les particularités de chacune; essayer de les classer, voilà qui pourrait peut-être nous venir en aide, lorsqu'un cas difficile se présentera et qu'il faudra le diagnostiquer, parfois en l'absence ou presque de pigment.

Le diagnostic, une fois posé, comporte un pronostic très réservé. Il commande une thérapeutique orientée dans un sens spécial. Enfin nous savons que le mélanome est une des rares tumeurs dans lesquelles la fréquence des biopsies ne doit pas être considérée comme sans danger.

C'est là ce que nous faisait remarquer notre maître, M. le professeur Sabrazès, lorsqu'il nous suggéra de consacrer à la cytologie des mélanomes notre thèse inaugurale.

C'est sous sa direction que ce travail a été exécuté.

Nous tenons à le remercier ici vivement d'avoir, pour cette étude, mis à notre disposition des cas très instructifs de ses collections, et surtout d'avoir mis largement à contribution, pour l'élaboration de ce travail, ses hautes qualités d'histo-pathologiste. Ce qu'il y a de meilleur dans cette thèse, c'est à notre cher maître que nous le devons.

Nous témoignons aussi notre gratitude à notre maître en histologie, M. le professeur G. Dubreuil et à M. Berger, préparateur, qui ont réalisé les microphotographies qui vont suivre. Nous remercions M. le professeur agrégé Muratet des conseils qu'il nous a toujours prodigués avec bonne grâce charmante. Le dessin dont il a bien voulu illustrer notre thèse fait honneur à ses talents d'artiste.

M. le professeur agrégé Bonnin qui nous a permis d'étudier un de ses cas particulièrement instructif de mélanome a droit lui aussi à notre reconnaissance.

HISTORIQUE

L'histoire des mélanomes remonte à Hippocrate et à Celse Fabrice de Hilden, Bonnet, Bartholin en décrivirent, chez l'homme, des cas plus ou moins nets.

A la fin du ^{xviii}^e siècle, Viborg, de Copenhague, nota chez les chevaux blancs et gris une affection bien spéciale qu'il appela « sorte Haavelser » : tumeur noire. En France on fit la même constatation en 1874 et les vétérinaires surtout étudièrent cette mélanose, à laquelle ils attribuèrent une certaine contagiosité.

Cependant, en 1903, M. le professeur Sabrazès en fit une étude anatomo-pathologique avec Peyronny, dans sa thèse.

Plus près de nous, Petit, d'Alfort, Morel (1913), reprirent ces recherches sur le même terrain.

Dans la pathologie humaine, le mot « mélanose » fut créé en 1806 par Laënnec. Ce dernier en vit plusieurs cas au cours de ses nombreuses nécropsies, la différencia nettement de l'anthraxose pulmonaire et en donna une bonne description.

Dès lors, l'attention était en éveil, de nombreuses observations parurent, comportant un essai d'interprétation. Dans cette période, parmi les plus intéressantes se placent celles de Albernethy et Wardrop : ce sont les premières qui signalent et décrivent des mélanomes de l'œil.

Les chimistes, de leur côté, cherchèrent à identifier la nature du pigment et le débat porta surtout sur le point de savoir s'il contient du fer (Dressler, Nencki, Carbone, Brandl et Pfeiffer) ou s'il n'en contient pas (Virchow, Berdez et Nencki, Miura, Landwehr, Basile).

Mais à toutes ces recherches manquait l'examen microscopique : c'est Virchow qui l'entreprit en premier lieu, en 1854.

Sur ce terrain de l'anatomie pathologique des mélanomes, la discussion longtemps fut âpre. En face du très grand polymorphisme de ces tumeurs, les opinions les plus diverses se faisaient jour, pour savoir quelle place elles devaient occuper dans les cadres de l'anatomie pathologique. Virchow avait bien écrit : « Il n'y a nul doute que ces cas n'appartiennent pas tous à la même catégorie, et qu'il y a parmi eux aussi bien des mélano-sarcomes que des mélano-carcinomes » ; il penchait cependant vers la plus grande fréquence des sarcomes mélaniques et Rindfleisch, Cornil et Trasbot confirmèrent ses vues.

Ch. Robin fut le premier à soutenir la nature épithéliale de ces tumeurs.

Cependant on avait remarqué que les mélanomes dérivent souvent de nævi pigmentaires (Hutchinson, W. Dubreuilh) et l'on pensa trouver dans l'étude de ces taches mélaniques, véritables graines de cancer, l'origine des tumeurs mélaniques. Laboulbène avait été le premier (1854) à décrire les cellules næviques. Withe et Wieth leur attribuèrent une origine épithéliale ; Demiéville les crut d'origine vasculaire sanguine ; Recklinghausen, en 1882, dans un travail très approfondi, les fit dériver de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques dont elles occupent souvent la place dans le derme.

C'est alors que, s'opposant aux théories de l'auteur précédent, parurent les travaux de Unna (1893). Celui-ci prit pour sujet d'étude les nævi pigmentaires du nouveau-né et, là, vit très nettement les cellules næviques se former aux dépens de l'épiderme et tomber dans le derme, comme des gouttes d'eau tombent d'un toit. Il conclut, très fermement, que la tumeur mélanique, développée sur un nævus, est un nævocarcinome. Tailhefer fit connaître, en France, les travaux de Unna et s'y associa ainsi qu'Audry. En Allemagne Delbanco et Kromayer contribuèrent à étayer cette théorie.

Mais en 1897, Ribbert, examinant des surfaces pigmentées normales, prétendit y trouver toujours une même cellule, « le

chromatophore », cellule d'origine conjonctive, rameuse ou ronde, avec tous les intermédiaires. Il élaborait alors la théorie du « chromatophorome », tumeur résultant de la prolifération des chromatophores, tumeur, par suite, d'origine mésenchymateuse, comme ces derniers. Cette théorie fut adoptée par certains auteurs. Cependant la théorie de Unna gardait des défenseurs, en particulier Schalk, en Angleterre, Brocq, en France. Par contre, dans notre pays, le traité de Cornil et Ranvier, le traité des tumeurs de l'œil de Lagrange admettaient la nature sarcomateuse des mélanomes.

Ménétrier décrivait à la fois des sarcomes et des épithéliomes mélaniques.

Dans la thèse de Hugues (1890) se trouvaient développées les idées sur l'origine sarcomateuse des mélanomes, inspirées par Variot; Malherbe, au contraire, dans la thèse de Filau-deau (1893) affirmait leur origine épithéliale. Les observations se multiplièrent dès lors, contribuant à pousser plus avant l'étude de ces tumeurs.

En 1911, Bonnet, de Lyon, à l'instigation de Jaboulay, soutint l'origine parasitaire des mélanomes.

Darier, en 1913, leur attribua de façon ferme une origine épithéliale.

Mais en même temps des recherches chimiques étaient entreprises au sujet de la constitution de la mélanine. Outre les analyses souvent contradictoires qu'en donnait et que nous avons déjà vues, d'autres biologistes étudièrent la genèse du pigment.

C'est dans ce domaine de l'histo-chimie, que Br. Bloch découvrit sa dopa-réaction. Découverte capitale dans l'étude de la pigmentogénèse et des tumeurs mélaniques en ce sens qu'elle permit de différencier nettement la cellule productrice de pigment, le *mélanocyte*, de la cellule qui en est simplement « tatouée » : le *mélanophore*.

Ces recherches se poursuivirent et entre les mains de Bloch et de ses élèves : Miescher, Loeffler, Ryhiner, Lutz, Sato, etc., apportèrent chaque jour quelques détails intéressants, éclairant

d'un jour nouveau l'origine des diverses tumeurs mélaniques

Après n'avoir voulu concéder la propriété pigmentogène qu'aux seules cellules ectodermiques, on s'aperçut bientôt qu'il fallait l'accorder aussi à des cellules mésenchymateuses de la peau et de l'œil (Sato, Barahwi, Miescher). De la sorte, Darier pouvait décrire, en 1923, trois mélano-sarcomes indiscutables.

Au cours de ce grand succès de l'étude histo-chimique, on recherchait les liens de parenté entre l'adrénaline et la mélanine (Spencer); l'étude des mélanodermies entre les mains de Sézary, Laignel-Lavastine, Thomas, Sergent, s'éclaira d'un jour nouveau.

L'étude histo-pathologique des mélanomes ne marqua cependant point le pas. Les descriptions se firent de plus en plus nombreuses, montrant l'extraordinaire polymorphisme de ces tumeurs.

P. Masson, reprenant les études de Meirowsky, sur les propriétés argento-réductrices des pigments mélaniques proposa une méthode fidèle d'imprégnation argentique des mélanomes, très utile au diagnostic des formes peu pigmentées.

Mawas devait indiquer un semblable procédé très simple. Masson, dans son récent *Traité des tumeurs* (1923), a fait une bonne étude histologique des mélanomes et proposé une classification originale. C'est à lui qu'est due aussi la théorie, inspirée de Borrel, de la cellule pigmentaire rameuse, « cellule amboceptrice ».

Veil, dans une thèse soutenue en 1925, a fait une bonne étude des tumeurs naviques des paupières et de la conjonctive

Lipschütz (1923) eut l'idée originale d'essayer de provoquer le mélanome expérimental en irritant par le goudron une tache pigmentée chez la souris.

La question du traitement de ces tumeurs fut mise au point dans ces dernières années et, en 1925, Belot et Nahan ont montré comment il devait être conçu actuellement.

DIVISION

Après tant de travaux divers, dont nous n'avons fait que citer les plus importants, il reste encore beaucoup de points obscurs.

Dans le domaine de l'anatomie pathologique des mélanomes, il nous a paru qu'il y avait lieu, guidé par M. Sabrazès, de différencier les formes cytologiques.

Notre étude sera comprise de la façon suivante :

1° Nous ferons tout d'abord un rappel des travaux récents sur la mélanogenèse, en montrant les éclaircissements qu'ils apportent dans l'étude des mélanomes;

2° Nous indiquerons les techniques que nous avons employées;

3° Nous étudierons la cytologie des mélanomes, en utilisant un certain nombre de cas divers;

4° Nous essaierons de classer ces faits;

5° Dans notre dernier chapitre, on trouvera le résumé de ces recherches et nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

LA PIGMENTOGENESE EN CE QU'ELLE A D'INTERESSANT POUR LA COMPREHENSION DES MELANOMES

Lorsqu'on prétend étudier des tumeurs dont le caractère dominant, spécifique, est en quelque sorte la production de pigment, il n'est pas dénué d'intérêt de se demander où et comment se forme normalement ce pigment dans les tissus susceptibles de leur donner naissance.

PIGMENTATION DE LA PEAU. — L'étude histologique de la peau nous révèle du pigment mélanique dans des cellules de l'épiderme et du derme. Prenons pour cela une peau de nègre ou une peau de sujet blanc mais hyperpigmentée soit naturellement (régions périnéo-scrotale, aréolaire du sein, axillaire...) soit artificiellement par irradiations. Sans préparation spéciale, que voyons-nous ?

1° *Epiderme*. — Les granulations les plus nombreuses et les plus fines se trouvent dans les cellules de la couche basale voire même aussi, lors de forte pigmentation, dans tout le stratum spinosum malpighien, jusqu'au stratum granulosum exclusivement. La méthode d'imprégnation argentique et la dopa-réaction de Bloch, sur lesquelles nous reviendrons, rendent plus nette cette disposition.

Elles sont capables aussi de bien mettre en évidence, dans cette même zone épidermique, une variété de cellules rameuses que Langerhans le premier, en 1858, par imprégnation au chlorure d'or, avait bien vues et décrites. Leur corps protoplasmique est surtout, au contact de la basale, orienté

le plus souvent perpendiculairement à elle, ou plus rarement d'une façon oblique. Elles s'insinuent entre les cellules malpighiennes, envoyant, dans leurs intervalles, jusqu'au stratum granulosum, de nombreux prolongements filiformes ou lamellaires (aspect de cellules palléales). Formées dans l'épiderme et aux dépens de lui (Unna, Wating et Hamdi, Dalla Favera), la basale n'est pas pour elles une barrière infranchissable et on peut les voir pousser des prolongements dans le derme et y passer elles-mêmes entièrement. En étudiant la pigmentation des œufs de grenouille, Spencer a bien noté et figuré ces phénomènes.

2° *Derme*. — En deuxième lieu on voit encore du pigment, dans quelques circonstances, inclus dans des cellules d'origine mésenchymateuse, au niveau de la couche papillaire du derme ou plus profondément. Mais ici la mélanine est le plus souvent formée de grains grossiers, parfois agglomérée en mottes.

PIGMENTOGÉNÈSE CUTANÉE. — Voilà les faits. Il s'agit de les interpréter et de se demander où est formé le pigment.

Les premières hypothèses émises accordaient aux cellules conjonctives du derme la possibilité de cette élaboration. Ainsi Kölliker pensait que le pigment est d'*origine sanguine* et est puisé dans les vaisseaux par les cellules dermiques qui, par leurs ramifications, l'apportent ensuite aux cellules épidermiques. Ehrmann, Riehl et bien d'autres auteurs attribuaient aussi aux cellules mésenchymateuses du derme le rôle de mélanocytes, par transformation de l'hémoglobine. La pigmentation de l'épiderme n'était, pour eux, qu'un phénomène secondaire.

Très vite cette théorie fut réfutée par Virchow, Jarisch, Schwalbe et Loeb, enfin par Meirowsky, qui considéraient l'hémoglobine comme étrangère à la pigmentogénèse. Ils pensaient que le pigment dérivait du métabolisme des cellules où on le révélait, aussi bien dans les cellules épidermiques que dermiques par *formation autochtone*. L'expérience de Meirowsky est classique. Abandonnant à l'étuve des lambeaux de peau privés de leurs connexions vasculaires et préalable-

ment exposés aux rayons ultra-violet, il vit l'épiderme continuer à se pigmenter fortement. Il jugea que le nucléole des cellules devait jouer un rôle important dans cette pigmentogénèse.

C'est alors que se placent les belles expériences de Br. Bloch, entreprises sur le terrain de l'histochimie. Ses travaux sont échelonnés depuis 1917. Ses prédécesseurs, en la matière, furent Yoshida, Bertrand, Bourquelot, Gessard, Chodat et Bach dans leurs études sur la tyrosinase des animaux et des végétaux. Thormählen avait, de son côté, remarqué dans l'urine de malades atteints de cancer mélanique secondaire du foie, la présence d'un propigment incolore, capable de virer au noir par oxydation. Bloch trouva dans la dioxypyphenylalanine (par contraction dopa), une substance chimique, soluble, incolore, susceptible, sous l'influence d'un ferment à propriétés pigmentaires situé dans certaines cellules, de se transformer en un autre corps noir, insoluble.

Utilisant des coupes par congélation qui conservent le ferment, il put objectiver, rendre tangible la pigmentogénèse, partout où elle s'opérait, à l'aide de ce précieux réactif histo-chimique. C'est là la *dopa-réaction* et le produit formé, à cause de son analogie avec la mélanine, fut appelé par son auteur : la *dopa-mélanine*.

Que le phénomène qui se passe soit sous la dépendance d'une oxydase (*dopa-oxydase*) et c'est très vraisemblable, car la réaction ne se produit plus en dehors de la présence d'oxygène, qu'il soit un phénomène de réduction comme le veulent Heudorfer et Rondoni, il a une réelle importance pratique. Ainsi les cellules capables de précipiter la dopa (à l'exception des polynucléés neutrophiles qui produisent ce phénomène sous l'influence d'une phénolase) sont les seules cellules dérivées de l'ectoderme dans la peau : surtout les cellules de la couche basale, les cellules épithéliales de la matrice et de la gaine des poils; au contraire, dans la peau normale, la dopa-réaction est toujours négative au niveau des cellules dermiques.

L'auteur démontra, en outre, que l'élaboration de la méla-

nine naturelle est bien sous la dépendance de la dopa-oxydase, car :

a) Il y a parallélisme entre le *degré* de la dopa-réaction et l'intensité de la pigmentation naturelle. L'étude de Lutz portant sur l'action pigmentogène des irradiations, étude contrôlée par la dopa, vient à l'appui de cette thèse;

b) Le *siège* de la pigmentogénèse et celui où se manifeste la dopa-réaction sont les mêmes dans un même tissu;

c) L'évolution dans le *temps* des deux processus est aussi superposable;

d) L'absence congénitale de la pigmentation dans l'épiderme, qui caractérise l'albinisme, est corrélative à une absence de dopa-réaction positive;

e) Lorsqu'un processus pathologique fait disparaître accidentellement les propriétés pigmentaires (plaques blanches de vitiligo, cicatrices), la dopa-réaction devient négative du même coup.

On conclut de là que les cellules de souche épidermique à dopa-réaction positive, sont les véritables *mélanocytes*. Quant aux cellules mésenchymateuses pigmentées du derme, dans lesquelles la dopa-réaction est négative, ce sont de simples *mélanophores*. Elles se sont chargées du pigment libéré par des cellules épidermiques, par une action macrophagique : elles en sont « tatouées », suivant l'expression imagée de Masson.

Ce dernier phénomène d'ailleurs est démontré par une expérience de Meischer qui, injectant dans le derme d'animaux soit de la mélanine naturelle, soit de la dopa-mélanine artificiellement obtenue, vit apparaître à ce niveau des mélanophores typiques. Il avait réalisé ainsi une mélanose expérimentale.

On conçoit combien était exclusive et erronée la théorie de Ribbert, qui attribuait la pigmentogénèse à une cellule spécifique, d'origine mésenchymateuse : le chromatophore. Cette cellule par dégénérescence maligne aurait été capable de donner naissance à ce qu'il nommait « chromatophorome », véritable tumeur sarcomateuse.

LES MÉLANOCYTES DERMQUES. — Cependant il est bon maintenant de faire une restriction à cette théorie qui, ainsi que nous l'avons énoncée, serait trop absolue : il y a des mélanocytes dermiques.

On les a d'abord notés chez certaines races de singes, chez la poule nègre japonaise, chez la souris grise, surtout au niveau du museau. Dans tous ces cas on trouve, profondément dans le derme, des cellules pigmentées fusiformes, rubanées, fibrillaires même, existant sans pigmentation de l'épiderme et pouvant, par suite, difficilement être interprétées comme des mélanophores. Elles ont été bien étudiées par Adachi, Schwalbe, Told, Weidewreich et Bloch. La dopa-réaction est positive dans ces cellules et permet de les élever au rang des *mélanocytes*. Chez la souris l'évolution de ces cellules est curieuse : dans les jours qui suivent la naissance on en trouve dans le derme seul, mais sur tout le tégument. Plus tard, à l'âge adulte, elles disparaissent presque complètement, ne persistant que dans le museau.

De même chez l'homme, la *tache bleue mongolique*, constante, à l'état de vestige, chez l'embryon des races européennes (Adachi, Bahrawy et Bloch), de même les *nævi bleus*, dont la teinte est due au siège profond du pigment (Jadasohn, Tièche, Dubreuilh et Petges), comportent des mélanocytes dermiques à dopa-réaction positive (Sato).

Rien d'étonnant à ce que de pareilles taches pigmentaires puissent être à l'origine de sarcomes mélaniques vrais. Pour être rares ils n'en existent pas moins et Darier vient d'en rapporter trois cas très nets (1925). Un cas de Ribbert y ressemble. Notons ici que Lipschütz a produit expérimentalement par goudron une semblable tumeur chez la souris. A ce propos, disons que, ignorant les travaux de Lipschütz, nous avons cherché à produire le mélanome expérimentalement, sur les conseils de notre maître, M. le professeur Sabrazès. Nous avons badigeonné au goudron électrolysé (méthode de Peyre) la zone pigmentée qui sertit le bord conjonctival de la paupière du lapin. Ces expériences, entreprises de-

puis plus de six semaines, n'ont pas encore donné de résultats macroscopiquement positifs.

En résumé, *les cellules pigmentaires de l'épiderme et de ses dérivés sont des mélanocytes.*

Dans le corps papillaire et la couche supérieure du chorion n'existent que des chromatophores, simples phagocytes du pigment. Dans des cas exceptionnels, et au niveau des couches profondes du derme, on peut noter de véritables mélanocytes dermiques.

ORIGINE DU PIGMENT. — En ce qui concerne l'origine et la nature de la substance-mère que la dopa-oxydase transforme en mélanine, l'accord n'est pas fait entièrement. Les uns, tels que Kreibich, Jarisch, V. Szilly pensent que la substance-mère est expulsée du noyau et transformée en mélanine dans le corps protoplasmique. Meirowsky croit de même que la pyrénine des nucléoles joue un rôle important dans la pigmentogénèse. A côté de cela la théorie la plus répandue est celle qui admet que le mélanocyte reçoit son pro-pigment du torrent circulatoire lui-même. De plus on a noté qu'adrénaline et mélanine, si voisines de par leur constitution chimique, devaient dériver d'une substance-mère commune, charriée par le sang circulant. La mélanodermie addisonienne semble confirmer cette idée. Il apparaît, en effet, que la substance-mère de l'adrénaline, non reprise par les surrénales très altérées dans leurs fonctions, s'accumule dans le sang et peut être élaborée en plus grande abondance par les cellules épidermiques qui en font de la mélanine. Nous pensons qu'il n'est pas absurde de considérer notre revêtement épidermique non seulement comme un simple appareil de protection, mais encore, — qu'on nous permette cette expression, — comme une vaste glande antitoxique étalée en surface, destinée à puiser dans le sang des substances toxiques, en particulier des acides aminés, à les élaborer, à les porter au dehors par une sorte de sécrétion holocrine. La pigmentogénèse serait un des derniers chaînons de ce processus sécréteur. Spillmann avait noté quelque chose de semblable.

Masson, reprenant les idées de Borrel, sur les cellules rameuses de l'épiderme, en fait des « cellules ambocephaliques » présidant aux échanges du métabolisme entre le chorion et les cellules non rameuses de l'épiderme. Ses recherches sur la disposition de ces cellules dans les xanthomes et surtout les zones pigmentées de la peau, servent de point d'appui à sa théorie. Il admet l'existence d'un réseau tropho-mélanique constitué par des cellules rameuses anastomosées dans l'épiderme.

PIGMENTOGÉNÈSE DANS L'ŒIL. — Aussi fréquents que les mélanomes de la peau sont les mélanomes oculaires que Lagrange a bien étudiés dans son traité des tumeurs de l'œil. Pour les comprendre, eux aussi, il est bon d'étudier la pigmentogénèse de l'organe de la vision.

Cette question fut longtemps obscure parce qu'on s'adressait à des yeux d'adultes. Miescher, élève de Bloch, prenant ses sujets d'étude chez l'embryon, fit des constatations intéressantes. Sur l'œil de l'embryon de poulet, en particulier, il a noté une dopa-réaction positive au troisième ou quatrième jour. Puis les cellules devenant pigmentées la dopa-réaction s'atténue, la mélanogénèse s'arrête, se fixe en quelque sorte. Cela nous explique pourquoi nous la voyons négative sur des yeux d'adulte.

Il y a là un phénomène adapté à la fonction visuelle, pour laquelle la production continuelle de pigment ne serait pas sans inconvénient.

On ne voit réparaître tardivement la pigmentation oculaire que dans un cas, c'est lorsque se manifeste une tumeur mélanique à ce niveau.

Au cours de son étude, Miescher notait un autre fait intéressant, à savoir, qu'il y a des mélanocytes dans l'œil, aussi bien parmi les cellules dérivées de l'ectoderme (feuillet pigmentaire de la capsule secondaire de l'œil et iris) que dans celles dérivées du mésoderme (choroïde, corps ciliaire, pecten).

Nous pouvons en conclure, dès lors, que les mélanomes de l'œil peuvent être aussi bien des *mélano-sarcomes* que des *mélano-épithéliomes*.

AUTRES PIGMENTATIONS. — Signalons, pour être complet, la présence de mélanine en d'autres points de l'organisme. Autour du système nerveux central se trouvent des collections de cellules pigmentées; dans la pie-mère de la base du cerveau, en particulier, et autour de la moelle cervicale et lombaire. L'épithélium labyrinthique et l'épithélium olfactif en sont aussi régulièrement infiltrés. En dehors du système nerveux central, on trouve du pigment mélanique sur le trajet des nerfs et dans les ganglions nerveux; les fibres myocardiennes en contiennent ainsi que les gros vaisseaux sanguins et le tissu conjonctif rétro-péritonéal. Mais outre que la formation de ce pigment mélanique est mal élucidée, elle ne nous intéresse pas particulièrement pour l'étude des mélanomes.

EVOLUTION MALIGNE DANS LES TISSUS PIGMENTÉS; LA PEAU EN PARTICULIER. — Le mélanocyte que nous venons de décrire cumule au niveau de l'épiderme la fonction kératogénique et la fonction pigmentaire. Lorsqu'il évolue normalement il subit le sort de la cellule malpighienne et finit par être éliminée avec les produits de desquamation. Mais, lorsqu'il doit subir la dégénérescence maligne, il commence le plus souvent par perdre ses caractères malpighiens. Il s'isole, se ségrège peu à peu de ses congénères par disparition de ses filaments unitifs, par desmolyse. Une pareille cellule, incluse dans une thèque, est ronde, a un cytoplasme clair et parfois vacuolisé, un noyau volumineux pourvu d'un gros nucléole. On peut trouver de pareilles cellules dans les thèques intraépidermiques et dans le chorion. Ces cellules subissent la métaplasie nævique. Mais nous devons noter que le stade nævus n'est pas indispensable pour aboutir au mélanome; un point quelconque du revêtement cutané peut être l'origine d'une pareille tumeur (Utchinson, W. Dubreuilh).

Dans ses observations faites chez le nouveau-né, Unna avait bien noté et figuré l'origine épidermique des cellules næviques. A l'aide de la dopa, on leur trouve aussi un point commun : cette dopa-réaction y est positive et intense (Bloch, Kissmayer et Steden). D'ailleurs, le premier résultat de la métaplasie est ici une pigmentation exagérée.

De la mélanose. Remarquons que dans ce cas la mélanose est plus abondante que normalement; il en est de même pour un mélanome constitué. Il s'agit, là encore, de pigmentation des cellules dermiques environnantes qui ont phagocyté du pigment : ce sont des mélanophores. Ce phénomène nous l'avons déjà noté dans notre description d'une peau hyperpigmentée. Mais nous dirons que dans les cas de mélanomes peu pigmentés, cette mélanose du stroma est parfois assez marquée et c'est elle qui, bien souvent, met l'esprit de l'observateur en éveil au sujet de la possibilité d'une tumeur mélanique. Faut-il admettre, comme certains auteurs, que le mélanocyte néoplasique possède une limite cellulaire tellement indécise qu'il ne peut plus conserver, dans son cytoplasme, le pigment qu'il a élaboré ? Cela est possible, mais notre idée est plutôt celle-ci : dans l'épiderme normal, le pigment, produit en faible quantité, est appelé à s'éliminer avec les produits de desquamation; la mélanose dermique est faible ou absente. Au contraire, dans les mélanomes, le sens de l'évolution est inverse; la tumeur pousse en profondeur, ses éléments pigmentés sont réduits à mourir sur place. Ils sont alors phagocytés par les éléments macrophagiques du stroma qui se tatouent de mélanine, très résistante. Somme toute, la mélanose est aux mélanomes un peu comme les globes cornés sont aux épithéliomas spino-cellulaires; elle résulte du sens bien spécial — en profondeur — de l'évolution de la tumeur. Pourquoi, dira-t-on, n'y a-t-il pas de mélanose dans les pigmentations profondes telles que celle de certains tissus de l'œil ? C'est qu'ici, Miescher l'a montré, la mélanogénèse s'effectue à la période embryonnaire, puis s'arrête. Qu'un mélanome fasse revivre à leur niveau une pigmentogénèse intense et désordonnée, la mélanose apparaîtra.

Si, ayant fait la dopa-réaction sur un mélanome malin, nous la trouvons négative au niveau de la mélanose, cela n'est pas fait pour nous étonner, mais un fait sur lequel a insisté M. Bloch est le suivant : la dopa-réaction est parfois négative dans de nombreuses cellules néoplasiques elles-mêmes. L'au-

teur prétend que la fonction pigmentaire est alors devenue latente. En tout cas lorsqu'elle existe, au sein de la tumeur ou dans ses métastases (Matsunagra), la dopa-réaction positive indique bien que l'origine de la tumeur est le plus souvent ectodermique et cela quel que soit le degré de sa métaplasie.

ESSAI D'INTERPRÉTATION DES MÉLANOMES. — Cherchant à expliquer les perturbations qui aboutissent parfois à la dégénérescence maligne dans les cellules pigmentaires, Br. Bloch s'est demandé si l'exaltation de la pigmentogénèse elle-même, constante au début, ne pourrait pas jouer un rôle. Il a fait pour cela des expériences sur la souris blanche qui, si elles réussissent, seront un puissant argument en faveur de la théorie humorale du cancer.

Nous nous garderons bien de prendre position dans ce problème qui appellera encore bien des travaux avant d'être résolu.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

A. LE PIGMENT. — Nous avons vu que le mélanome est une tumeur maligne susceptible d'élaborer du pigment mélanique.

Nous ne traiterons pas ici de l'étude chimique de la mélanine. Disons seulement que sa couleur est brune ou brun-noirâtre; qu'elle a une propriété argento-réductrice, utile parfois à mettre en évidence, qu'elle prend une teinte vert sombre lorsqu'on traite les coupes par May-Giemsa.

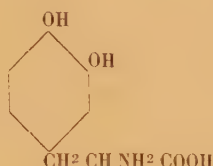
La mélanine, en outre, n'est soluble ni dans l'eau ni dans les solvants habituels organiques : alcool, éther, chloroforme, benzol, ni dans les acides; elle se dissout plus ou moins rapidement dans les alcalis à chaud.

On sait que ce pigment dérive d'une substance protéique voisine de l'alanine et de la thyrosine. Les corps de cette série sont d'ailleurs des propigments capables de donner de la substance mélanique sous l'action oxydante de certains ferments cellulaires. L'adrénaline est très proche parente de la mélanine, nous l'avons déjà vu.

Comment révéler ce pigment lorsqu'il n'est pas visible directement sur les coupes ? Pour cela deux procédés sont à notre disposition :

a) *Dopa-réaction de Br. Bloch.* — Ici le réactif employé est la 3-4 dioxypénylalanine — par contraction, dopa —. Cette substance est formée d'orthodioxypényl, comme noyau, et

d'acide α aminopropionique comme chaîne latérale. Sa formule développée est :



On la trouve normalement dans une plante : la vicia faba d'où Güggenheim a pu la retirer. On l'obtient aussi par synthèse de la valinine et de l'acide hippurique (Hermann). La technique de cette dopa-réaction est assez complexe; nous avons la bonne fortune de la tenir de M. Bloch lui-même et nous la reproduisons ici, *in extenso* :

TECHNIQUE DE LA DOPA-RÉACTION, telle que M. le professeur Bruno BLOCH a bien voulu la transmettre à M. SABRAZÈS :

« L'eau employée comme dissolvant de la dopa (dioxypénylalanine) doit être distillée et absolument pure. L'eau distillée du commerce contient le plus souvent des impuretés qu'il convient d'éliminer par quatre distillations successives.

- » 1° Distillation en présence de permanganate de potassium;
- » 2° Distillation en présence d'acide phosphorique;
- » 3° Distillation en présence de soude;
- » 4° Distillation simple.

» L'eau servant à la préparation de la solution doit être bouillie encore, afin de la débarrasser de tout acide carbonique.

Méthode régulatrice (« Puffermethode »).

» La solution la plus favorable à l'obtention de résultats constants avec la dopa-réaction comprend une concentration en ions H, de ph = 7,3 à 7,4. Cette concentration est obtenue par la méthode des indicateurs. On détermine donc par cette méthode le mélange des phosphates qui est nécessaire (ajouter 11 gouttes à 2 cc. de dopa 1 p. 1000 pour obtenir le ph de 7,3 = 7,4 car

la quantité des substances régulatrices ajoutées à l'eau distillée variera avec la concentration en ions H de celles-ci).

Préparation des solutions des phosphates (V. L. MICHAELIS, *Praktikum der physik. Chemie*, p. 25, 1921) :

» *Solution A.* — 9,078 gr. de phosphate primaire, selon Soerensen KH^2PO^4 , 2 H^2O) — préparé par Kahlbaum — sont dissous dans un litre d'eau.

» *Solution B.* — 11,876 gr. de phosphate secondaire (Na^2HPO^4 , 2 H^2O) sont dissous dans un litre d'eau.

» Si l'on n'a pas la méthode des indicateurs à sa disposition on peut recourir à la méthode approximative ci-dessous :

Méthode approximative.

» On ajoute, à 2 cc. d'une solution au 1 p. 1000 de dioxyphénylalanine; II gouttes d'un mélange de phosphate primaire et secondaire; mélange combiné selon des proportions variables afin d'effectuer la réaction, sous plusieurs concentrations, des ions H. Par exemple :

» I. — I partie solution A (v. plus haut) est ajoutée à 8 parties solution B. II gouttes de ce mélange sont ajoutées à 2 cc. de la solution de dopa 1 p. 1000. Celle-ci est alors prête à l'emploi;

» II. — I partie solution A est ajoutée à 20 parties solution B. II gouttes de ce mélange sont également ajoutées à 2 cc. de la solution de dopa 1 p. 1000.

» Dans les conditions normales les deux concentrations indiquées, ou même la première seule, suffisent et il n'est pas nécessaire de travailler avec d'autres concentrations. Celles-ci seront par contre indiquées dans les cas de réaction défectueuse.

» *N.-B.* — Il est nécessaire d'ajouter toujours le mélange des phosphates à la solution de dopa *avant* de laisser agir cette dernière sur les coupes à examiner. Celles-ci, débitées au microtomé à congélation peuvent être fixées éventuellement au préalable durant quelques heures dans le formol à 5 p. 100.

» *Traitement ultérieur.* — Les coupes restent ordinairement immergées pendant vingt-quatre heures dans la solution de dopa, à la température de la chambre (20 degrés).

» Les cas où une prolongation s'impose sont exceptionnels. Il est parfois avantageux de laisser la réaction s'accomplir à la température de 37 degrés. Mais dans ces conditions les préparations sont en général trop foncées, d'une coloration trop diffuse.

» Les coupes, lavées dans l'eau distillée, sont deshydratées, passées au xylol et montées au baume de Canada. On peut au préalable les colorer faiblement à l'hématoxyline ou au vert de méthyle-pyronine. »

Une dopa oxydase est ainsi mise en évidence dans les cellules mélanogénétiques.

b) *Méthode d'imprégnation argentique.* — Meirowsky avait montré que les pigments mélaniques avaient des propriétés argento-réductrices. — Masson perfectionna sa technique pour la rendre rapide, sûre et spécifique. La voici : Des coupes fixées au formol, à l'alcool ou au liquide de Bouin (éviter les fixateurs chromés), sont immergées, à l'obscurité, dans une solution du nitrate d'argent ammoniacal à 5 p. 100. En cinq à six heures l'argent est réduit sur les grains mélaniques et sur eux seuls. On lave à l'eau distillée; on fait agir le virage de Cajal, dix minutes.

On rince de nouveau à l'eau, puis on lave à l'hyposulfite de soude, une minute.

Après un nouveau lavage à l'eau courante, Masson conseille de colorer les autres éléments par le Magenta-picro-indigo-carmin.

Une autre méthode plus rapide et plus économique, que nous avons utilisée, est celle de Mawas et Veil :

Sur des coupes fixées au formol à 10 p. 100 ou au Bouin, on fait agir le nitrate d'argent ammoniacal à 5 p. 100, de quelques secondes à quelques minutes;

On lave à l'eau distillée;

On obtient le virage en faisant agir une solution de formol

à 5 p. 100, dans l'eau distillée neutre, pendant quelques minutes.

On lave soigneusement et on fait une contre-coloration à l'hématéïne-éosine.

Cette méthode nous a donné de bons résultats.

Au moment d'utiliser ces méthodes à l'argent sur des préparations de mélanomes, en particulier sur les mélanomes blancs, nous nous sommes demandé si elles étaient fidèles et si d'autres tumeurs, les épithéliomas cutanés, par exemple, ne réduisaient pas le nitrate d'argent. Dès lors, pratiquant la méthode d'imprégnation argentique sur une vingtaine de cas d'épithéliomes pavimenteux lobulés et tubulés de la peau, nous avons noté l'absence de pigmentation de ces cellules tumorales. Bien plus, lorsqu'il nous a été donné, dans ces cas, de noter des stades de début du cancer de la peau non mélanique, nous avons remarqué la dépigmentation des cellules basales lorsque, devenant néoplasiques, elles envahissaient le derme.

Au contraire, dans des tumeurs bénignes de la peau, du type papillome, par ce procédé, la pigmentation nous parut normale, peut-être exagérée.

LES AUTRES PIGMENTS, LEUR IDENTIFICATION. — Il y a d'autres pigments capables de nous induire en erreur. Parmi ceux-là se trouve le pigment ferrique, fréquent dans les extravasa sanguins. Il donne seul les réactions histo-chimiques du fer. Ce sont :

a) *La réaction du bleu de Prusse.* — Elle consiste à traiter les coupes pendant quelques minutes par une solution de ferrocyanure de potassium à 2 p. 100; puis, par une solution d'acide chlorhydrique à 1 p. 100. On fait une contre-coloration.

Le pigment ferrique se colore en bleu intense, bien visible si on le regarde à la lumière naturelle; la mélanine ne donne pas cette réaction, dite « réaction de Perls »;

b) *Méthode au sulfure d'ammonium.* — On pourrait employer, dans ce sens, le procédé de Quincke qui intensifie la coloration noire du pigment ferrique; il est préférable d'utili-

ser la méthode de Tirmann et Schmelzer. Elle consiste à traiter les coupes par une solution récente et diluée de sulfure d'ammonium, pendant cinq minutes.

On lave à l'eau, puis on fait agir du ferricyanure de potassium à 20 p. 100, acidulé légèrement par de l'acide chlorhydrique très dilué. On lave à l'eau distillée et, après contre coloration, on monte dans l'huile de cèdre.

Les grains pigmentaires ferriques se révèlent sous forme d'amas bleus.

D'autres pigments se montrent différents des précédents. Leur siège est bien spécial; on les trouve dans les éléments nerveux, les cellules musculaires, hépatiques, surrénales et rénales parfois : ce sont des lipochromes que le Soudan III, le Scharlach R, l'acide osmique colorent électivement. Il faudra avoir l'esprit en éveil vis-à-vis de l'anthracose : elle ne donne pas les réactions sus-citées.

PROCÉDÉS DE DÉPIMENTATION. — Lorsque le mélanome est trop surchargé de pigments, il est bon, pour en faire l'étude cytologique, de le débarrasser de sa mélanine.

De nombreux procédés ont été proposés, en particulier :
a) Procédé au chlore (Mayer), employé primitivement pour blanchir les préparations trop noircies par l'osmium. Les objets à traiter, fixés par l'alcool, sont plongés dans le mélange suivant :

Quelques cristaux de chlorate de potasse;

II à III gouttes d'acide chlorhydrique;

10 cc. d'alcool à 60 degrés.

Du chlore se dégage; le blanchiment est obtenu en quelques heures.

Un procédé plus simple consiste à faire agir de l'eau de chlore sur les coupes elles-mêmes : on suit la décoloration au microscope.

b) Procédé au permanganate de potasse (Alfieri). — On laisse les coupes dans le permanganate à 1 p. 2000 pendant huit à vingt-quatre heures. Ensuite, on les lave quelques heures dans l'acide oxalique à 1 p. 300, jusqu'à dépimentation.

c) *Emploi de l'eau oxygénée* (Overton 1890). — Dans un verre de montre rempli de glycérine, on ajoute ici V à VI gouttes d'eau oxygénée. Dans cette solution on fait macérer les pièces à décolorer.

d) *Utilisation des acides forts*. — Parker utilisait l'acide nitrique en solution forte dans l'alcool. En 1913, Mawas a proposé de plonger les coupes dans une solution d'acide chromique à 1 ou 2 p. 100, pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures. Ce procédé ne gêne pas les colorations ultérieures. Nous l'avons utilisé. C'est en somme une modification de l'ancien procédé de Jander (1898), qui utilisait l'acide chromo-nitrique de Fol :

Solution d'acide chromique à 1 p. 100.	70 vol.
Acide nitrique	3 vol.
Eau	200 vol.

Ce mélange décolore de petits objets en douze à quarante-huit heures.

e) *La créosote* a été proposée par Pouchet, en 1876, pour décolorer la plupart des pigments animaux. Ce procédé serait à essayer.

B. COLORATIONS. — Sur les coupes, incluses en paraffine, nous avons pratiqué, en outre, une série de colorations :

L'hématéine-éosine;

Le van Gieson et le picro-ponceau;

Le May-Grunwald-Giemsa;

Parfois les colorations trichromiques de Masson et de Leroux; l'orcéine et le Weigert pour les fibres élastiques.

La théonine et le muci-carmin nous ont servi à rechercher le mucus.

Sur des coupes par congélation, nous avons utilisé les colorants des graisses, dans certains cas.

Pour toutes ces techniques, nous nous sommes adressé aux traités spéciaux.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS ET ETUDES CYTOLOGIQUES

L'explication des planches contenues dans ce chapitre se trouve à la fin.

OBSERVATION I.

(Observation inédite de MM. J. SABRAZÈS et IMBERT.)

A.M..., 61 ans, entre au Centre, adressée par M. le professeur Sabrazès, parce qu'elle présente une tumeur du pied droit, qu'elle a maigri et perdu ses forces.

Histoire de la maladie. — Le 14 novembre 1923, cette personne s'était surmenée et avait été obligée de marcher toute la journée, chaussée de bottines dans lesquelles elle était gênée, en particulier au niveau du talon droit. Arrivée à son logis, elle fut bien aise de se reposer. Le lendemain, la fatigue ayant disparu, notre malade ressentait cependant un prurit persistant au niveau du talon droit. Elle regarda et vit une petite ulcération au même point, où rien d'anormal ne se trouvait auparavant. Vérifiant ensuite ses chaussures elle découvrit une pointe qui, par sa disposition et son siège, avait dû l'irriter. Elle ne fit pas de traitement.

Depuis lors, peu à peu, s'est développée, au niveau de la piqure, une petite « peau noire », non saillante, non douloureuse et simplement prurigineuse au début, surtout au moment de la marche. Les dimensions de cette tache noire étaient au début celles d'un grain de blé; elle se hérissait lorsque la malade prenait un bain de pieds. Cette tache pigmentée s'étendit avec le temps; vers le mois de mai 1924 elle s'ulcéra. De l'ulcération sortait un liquide clair, souillant un pansement que la malade portait constamment. En même temps elle éprouvait des douleurs vives. Elle ne vit pas de médecin et continua à se soigner elle-même sans amélioration.

En septembre 1924, dix mois après le début, l'ulcération avait le diamètre d'une pièce de cinquante centimes et des ganglions étaient apparus à l'aîne, gros comme des noisettes. C'est alors qu'elle vit le docteur Manec, d'Agen, qui conseilla l'extirpation de cette sorte de « durillon » du pied.

Cette intervention dut être différée, car, vers cette époque, la malade présenta des spasmes nerveux dans les avant-bras et des crampes surtout dans le membre inférieur gauche, sans fièvre apparente, et pour lesquels elle s'alita quinze jours. Pendant ce temps apparaissaient trois nodules cutanés de teinte bleutée, l'un en avant de l'ulcération initiale du talon droit, les deux autres sur le côté interne du pied, en arrière de la malléole.

L'opération projetée eut lieu cependant, le 14 novembre 1924. Exécutée par le docteur Rudel, elle consista dans l'extirpation large de la zone ulcérée.

Le diagnostic posé fut celui de sarcome ulcéré, sans plus. La pièce ne fut pas examinée au microscope. La cicatrisation fut obtenue en six semaines. Après cette opération, la malade vit se développer une sorte de vitiligo à la face dorsale de ses mains.

Les nodosités adhérentes continuaient à évoluer sans éveiller de douleurs, l'adénopathie devenait plus importante, semblant avoir reçu un coup de fouet du fait de l'opération. La gêne fonctionnelle allait de pair. Cependant, la malade n'avait alors aucune altération de l'état général; elle n'eut recours à aucun autre traitement si ce n'est à l'application d'une pommade mercurielle sur l'adénopathie inguinale; cela ne fut suivi d'aucun succès.

C'est ainsi que le 31 juillet 1925, elle vint voir M. le professeur Sabrazès qui constata au niveau du pied droit, un semis de granulations noires intradermiques ressemblant à des grains de plomb; il en compta une douzaine. Il constata, en outre, une volumineuse adénopathie inguinale droite et un œdème considérable du membre inférieur du même côté. Il prescrivit, avec le repos, un traitement médical.

En septembre 1925, la malade notait encore une diminution de ses forces et de son appétit. Elle maigrissait. En même temps, les tumeurs sous-cutanées du pied droit augmentaient de volume, jus-

qu'à atteindre pour l'une d'elles la grosseur d'une noix. D'autres apparaissaient sur la face externe du pied et sur la jambe, les unes sous-cutanées, les autres intradermiques. L'adénopathie de plus en plus volumineuse, dure, tendant à se fixer, rendait la marche très difficile. L'œdème du membre inférieur droit persistait. C'est dans cet état et sur les conseils de M. le professeur Sabrazès qu'elle entre au Centre anticancéreux.

Antécédents personnels. — Mariée à 22 ans, elle a fait un accouchement à terme, à 23 ans, mais suivi de péritonite légère. Depuis lors, pas d'autres grossesses, pas de maladies. La malade était brune, mais sans présenter de pigmentation anormale des téguments, sauf un bon nombre de noevi pigmentaires plans, disséminés sur tout son corps. Ses cheveux n'ont pas blanchi brusquement depuis sa dernière maladie. Cependant, à l'endroit où s'est développée la tumeur, au talon droit, il n'existait pas, avant l'accident, de tache pigmentaire.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Père et mère morts de vieillesse. Pas de néoplasie noire dans la famille. Mari bien portant. Un enfant mort à 8 jours.

Examen. — La malade se présente à nous (novembre 1923) avec un facies bien coloré. Le pouls (84 pulsations par minute) est petit, égal, régulier. Température, 36°2. Langue saburrale. Nous notons des taches pigmentaires assez nombreuses sur la face et sur le cou, en particulier. Il y en a également, mais moins abondantes, sur le corps et les membres. Au niveau de la face dorsale des mains on note une hyperpigmentation sur laquelle se dessine une zone de dépigmentation, à contours irréguliers, géographiques, réalisant un véritable vitiligo. Amaigrissement notable; « signe de la peau d'chien » très positif au niveau des bras et avant-bras où l'épiderme est écailleux.

Au cours de cette inspection, la malade attire notre attention sur des *nodules sous-cutanés* très éloignés de la lésion initiale (le talon) : un au niveau de la partie supérieure de l'espace delto-pectoral, gros comme un pois, dur, mobile, non adhérent à la peau, qui est bleutée à son niveau. Un autre, situé un peu en arrière de la ligne axillaire, au niveau de la 5^e côte, mais inclus lui aussi dans la peau, gros comme une noisette, dur et sensible à la palpation.

Un troisième nodule est situé un peu à droite de l'appendice xiphoïde, dans la peau. Il a le volume d'un pois.

Un quatrième nodule est situé dans la peau à la partie supéro-interne de la cuisse gauche. L'examen des membres inférieurs révèle des varices superficielles. Le membre inférieur droit est le siège d'un œdème mou, donnant un godet net.

Au niveau du pied droit on note jusqu'à vingt-quatre nodules dans la peau. Le siège de la lésion initiale se révèle sous forme d'une cicatrice linéaire, non pigmentée, non douloureuse. La nodosité la plus importante — la première en date, dit la malade, — survenue après la lésion du talon, se trouve en arrière de la malléole interne. Elle a le volume d'un gros marron, elle est légèrement bosselée et reliée à la peau par une partie rétrécie. Sa coloration est d'un noir-bleu foncé.

En avant de cette masse s'en trouve une autre, sessile, plus étalée que la première, très irrégulière, comme mamelonnée; on dirait une grappe de raisins noirs, faisant saillie au-dessous d'une fine mousseline. Le semis des nodosités cutanées s'étend jusqu'à la plante du pied droit, au niveau de l'ensellure. Sur le côté externe du même pied, au-dessous de la malléole externe, se trouvent d'autres nodules ayant les mêmes caractères que les premiers; ce semis s'étend jusqu'à quatre travers de doigt au-dessus des malléoles.

L'attention est ensuite attirée sur l'adénopathie inguinale droite. On note une masse étalée, bosselée, présentant au point culminant une teinte bleutée. A la palpation, on lui trouve une dureté ligneuse. Elle n'adhère pas à la peau mais elle est fixée aux plans profonds. Les limites en sont peu nettes, le volume est celui d'un gros poing d'adulte, mais étalé dans le sens de l'arcade crurale.

On ne sent pas de ganglions iliaques externes. Si l'on examine en effet l'abdomen, on le trouve légèrement ballonné, vergeturé, mais sans circulation veineuse anormale. La palpation et la percussion montrent un foie à limite supérieure nette, passant par le 5^e espace intercostal sur la ligne mamelonnaire. Le bord inférieur dépasse de trois à quatre travers de doigts la limite des fausses côtes. Mais la palpation permet difficilement d'accrocher ce bord; elle est d'ailleurs douloureuse d'une façon diffuse, on ne constate pas d'irrégularités de surface.

La rate n'est pas perceptible. La palpation des régions épigastrique et coliques est un peu sensible. La pression dans l'angle costo-vertébral droit est douloureuse; le rein n'est pas senti de ce côté, pas plus d'ailleurs que du côté opposé où la palpation est moins pénible.

Appareil circulatoire : on palpe l'aorte dans le creux sus-sternal. La pointe du cœur bat dans le 5^e espace intercostal gauche, sur la ligne mamelonnaire. Les bruits sont un peu sourds, mais on ne note ni souffle ni frottement.

Tension artérielle (Pachon) : Mx, 14; Mn, 7; Io, 2.

L'examen de l'appareil respiratoire ne montre que quelques râles de congestion aux bases. Il n'y a pas de signes d'adénopathie médiastinale.

L'appareil génito-urinaire ne révèle rien de particulier. L'examen des urines : ni sucre, ni albumine; les urines ne deviennent pas brunâtres dans le bocal.

La palpation du squelette partout où il est accessible n'a rien montré d'anormal. La percussion des apophyses épineuses n'est pas douloureuse.

Si l'on explore le système nerveux on trouve une sensibilité et une motilité normales. La marche est seulement troublée par le volume excessif de l'adénopathie inguinale. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux ou même un peu vifs, mais égaux des deux côtés. Pas de signe d'Argyll-Robertson. Pas de Romberg.

L'examen du sang pratiqué le 31 juillet 1925 par M. le professeur Sabrazès, donne les résultats suivants :

Taux de l'hémoglobine..... 100 %

Formule leucocytaire :

Lympho	43 %
G. mono.....	2 %
G. mono. lobés.....	2 %
Poly. n.....	53 %
Eosino	0 %

Peu d'hématies granuleuses.

Plaquettes sanguines nombreuses.

Formule nucléaire de 100 neutrophiles : à deux noyaux : 20; à trois noyaux : 50; à quatre noyaux : 30.

Valeur nucléaire : 310 p. 100 polynucléés neutrophiles.

Réactions de Wassermann et de Besredka négatives.

En résumé, chez une femme de 61 ans, n'ayant jamais été malade, brune, et abondamment pourvue de nævi pigmentaires, piquûre du talon droit par une pointe de bottine. Depuis ce léger accident, qui remonte à novembre 1923, apparition au niveau de la piquûre d'une tache lenticulaire, noire, hérissée de papilles. Extension de cette plaque qui s'ulcère, sept mois après son début; apparition d'une adénopathie inguinale droite, puis de nodules sous-cutanés, noirs, autour de l'ulcération. Excision large de l'ulcération un an après l'accident (pas d'examen histologique de la pièce). Depuis lors, apparition d'un semis de nodosités intra-dermiques ou sous-cutanées, multiples, en des sièges variés; accroissement considérable de l'adénopathie inguinale droite, œdème du membre inférieur de ce côté.

Enfin, depuis peu, altération de l'état général. L'examen viscéral a permis de noter la présence d'un gros foie.

Un nouvel examen du sang pratiqué par M. le professeur Sabrazès le 14 décembre 1925 a montré : un taux de l'hémoglobine de 90 %.

Formule leucocytaire : P. n. 82,5; L. 6; G. M. 3; G. M. l., 8; E., 0,5.

L'image nucléaire de 100 polynucléés neutrophiles était la suivante : 4 à un noyau; 40 à deux noyaux; 32 à trois noyaux; 24 à quatre noyaux. Peu d'hématies granuleuses; peu de plaquettes sanguines. On relevait un peu de fragmentation nucléaire des polynucléés, avec pycnose.

Le nombre des globules blancs ne dépassait pas 10.000 à 13.000 par millimètre cube.

Examen anatomo-pathologique par MM. Sabrazès et Imbert.

Deux biopsies de métastases cutanées ont été pratiquées : l'une a porté sur un nodule intradermique; l'autre sur un nodule profond, sous-cutané. Elles ont été fixées au Bouin.

Premier segment. — Tumeur mélanique à grandes cellules souvent spongiocytiques, revêtant, sur coupes, un aspect en mosaïque,

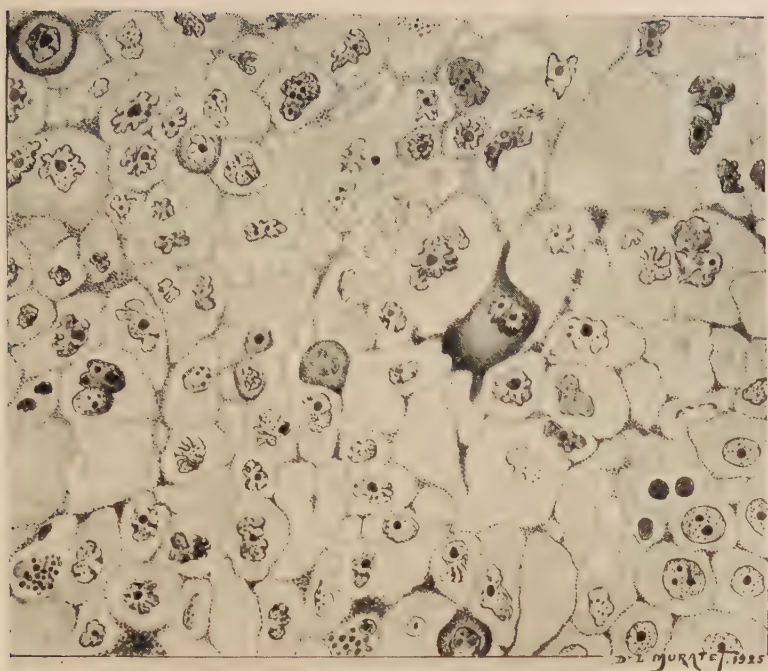


PLANCHE I

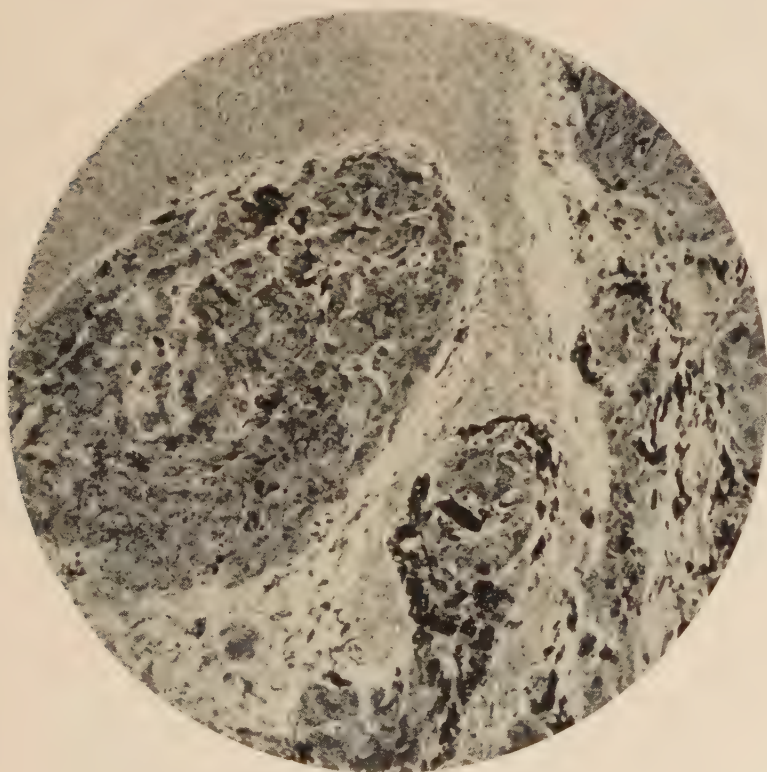


PLANCHE II

pseudo-endothélioïde, dû aux anneaux de collagène qui sertissent des îlots de cellules et, en bien des points, chaque élément cellulaire. Beaucoup de territoires sont apigmentés. Le pigment tend à s'accumuler dans le stroma, au sein de mélanophores. D'autres régions montrent un plus grand nombre de mélanocytes.

Notons un polymorphisme très marqué des cellules de ces tumeurs métastatiques. On en voit dont le *cytoplasme* est considérablement vacuolisé. Le *noyau* présente de nombreuses variations. Lorsqu'il est unique, il est central ou marginal, parfois bosselé ou accidenté par des bourgeonnements. Les formes plurinucléées de cellules sont surtout fréquentes. Il n'est pas rare de compter 5 à 6 noyaux dans un même élément; certains sont des micronoyaux.

Les mitoses sont nombreuses et nettes et à tous les stades. Les mitoses pluripolaires, les formes de souffrance de la chromatine ne sont pas rares. Le *stroma* est peu abondant. Il montre quelques fibroblastes grêles et assez clairsemés, des plasmocytes et des lymphocytes. La disposition du revêtement épidermique sus-jacent est très intéressante. Dans ses couches superficielles, il est hyperkératinisé. Sa couche basale est tronquée mais, en certains points, on voit des cônes malpighiens, grêles et très profonds, accompagnés d'une traînée de la couche basale, dont les cellules pénètrent et plongent dans la tumeur. Les cellules de l'extrémité de ces cônes sont en hyperplasie, on les voit se dissocier, s'arrondir, se diviser par mitose et se mêler aux cellules de la métastase du mélanome qu'elles contribuent à peupler. (*Voir planche II.*)

Les colorations du May-Giemsa montrent bien cet aspect. Elles donnent au pigment une tonalité vert-sombre.

Par l'hématoxyline au perchlorure de fer-picro-ponceau, par l'hématoxyline à l'alun de fer-fuchsine acide, on met très bien en évidence les noyaux; on note leurs altérations pathologiques, de petites vacuoles, bien limitées, centrales ou marginales. Beaucoup parmi ces noyaux sont en germination si considérables qu'ils évoquent des apparences de mégakaryocytes, mais la chromatine est bien moins compacte que dans ces éléments. Nous relevons dans ce cas la multiplicité de ces micronucléi en œil d'oiseau, résultats de divisions inégales par mitose ou par germination, que nous avons constatés dans bien des cas de mélanomes.

Les centrosomes sont bien visibles dans maintes de ces cellules. Ils se présentent parfois en diplosomes. On en rencontre qui ont une allure pathologique, un volume anormal, une lacune centrale.

Bien marqués sont les anneaux de fin précollagène ou de collagène, épousant strictement le contour des cellules, exceptionnellement flanqués d'un fibroblaste grêle.

Deuxième nodule. — Dans cette métastase sous-cutanée du même mélanome, les cellules sont assez différentes de celles qui composent le premier nodule. Ce sont de petites cellules, tassées, parfois fusiformes à noyau allongé, incluses dans un tissu collagène assez abondant. L'ensemble donne une image sarcoïde. La tumeur procède, par larges nappes de cellules qui montrent de nombreuses mitoses et amitoses. Dans les cellules en division caryokinétique, le cytoplasme est chromophile et homogène. La pigmentation mélanique est ici encore peu abondante dans les cellules tumorales; elle est plus marquée dans le stroma, sous forme de cellules « tatouées ».

Par l'hématoxyline soit au perchlorure de fer soit à l'alun de fer et au picro-ponceau ou à la fuchsine acide, on peut bien étudier les mitoses; on en voit de très belles dans des cellules apigmentées et dans les cellules pigmentées par la mélanine. On rencontre également des figures d'amitose dans des cellules surchargées de mélanine. On relève aussi des mitoses abortives où la chromatine est sous forme de chromosomes pycnotiques, moniliformes, coralliformes.

L'étude de l'appareil mitochondrial des cellules de ces mélanomes métastatiques n'est pas encore terminée. Elle sera publiée ultérieurement.

OBSERVATION II.

X... est un malade du service du professeur Bégouin, atteint de nævus du dos en voie de dégénérescence maligne. La tumeur avait les dimensions d'une pièce de deux francs; elle faisait une saillie d'un centimètre sur la peau.

Examen anatomo-pathologique (Sabrazès et Imbert). — Sous un revêtement épidermique présentant de l'hyperkératose et çà et là de la parakératose, sous forme de globes volumineux, on voit le

derme envahi, dissocié, par les éléments épithéliomateux. Il s'agit là de petites cellules du type basal, à cytoplasme érythrophile, homogène; à noyau assez volumineux, pourvu d'un à deux nucléoles très apparents. Chromatine en grains inégaux et fins surtout marginaux. On voit des formes de vacuolisation de ces noyaux, d'autres ont des encoches latérales. Il y a, çà et là, des cellules plurinucléées; les mitoses sont rares. Le stroma est relativement peu développé et contient des fibroblastes, quelques plasmocytes, quelques éosinophiles. Le pigment mélanique est net mais peu abondant. C'est là un nævus qui évolue en mélanome,

OBSERVATION III.

L. J., 40 ans, hospitalisé dans le service de M. le professeur Cassaët, présentait un nævus pileux congénital de la joue gauche. A son niveau, s'est développé un petit kyste sébacé qui, au bout de trois mois, atteignait le volume d'un pois. L'aspect de la tumeur permettait de penser à une transformation maligne du nævus; on l'extirpa largement et on nous l'apporta au laboratoire; fixée par l'alcool fort.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Il s'agit d'un mélanome à cellules du type baso-cellulaire, dissociant le derme. Boyaux compacts de petites cellules, sous l'épiderme, tendant à se résoudre profondément en des éléments fusiformes, isolés chacun ou par groupes dans une logette de collagène, assez envahissantes.

Les mitoses sont rares. Le pigment se révèle peu abondant dans les parties superficielles de la tumeur. On le trouve dans les cellules néoplasiques elles-mêmes qui ont un aspect fumé et profondément dans le derme. Autour de la tumeur existent de nombreuses glandes sébacées, comprises dans un foyer inflammatoire à polynucléaires, mastzellen et macrophages.

En un point on note une ulcération de la peau. A ce niveau il y a des cellules géantes à noyaux multiples et marginaux, parfois pycnocytiques : elles ont souvent l'aspect de « cellules de Langhans » et

rappellent celles que MM. Sabrazès et Lafon ont décrites dans leur travail sur le chalazion (1911).

Les colorations de van Gieson révèlent une réaction très marquée de collagène très fin, autour des éléments profonds du mélanome, réaction qui tend à sertir chaque cellule comme dans une coque.

OBSERVATION IV.

V. M., 65 ans, fut admise au Centre de lutte anticancéreuse, avec le diagnostic de néoplasme mélanique du flanc gauche. La lésion s'est développée sur une tache pigmentée, congénitale et a commencé à s'accroître depuis trois ans.

Actuellement, on trouve une ulcération, un peu plus large qu'une pièce de cinq francs, dont le bord inférieur serait situé au niveau d'une ligne horizontale passant par l'ombilic, le bord interne marqué par la ligne mamelonnaire.

L'aspect est croûteux, non accidenté. Le pourtour marqué d'un liseré très pigmenté de 2 cm. 5 à 3 centimètres. A la palpation on a l'impression d'une masse indurée, on ne sent pas de ganglions dans les territoires lymphatiques correspondants. On pratique une biopsie qui est fixée dans du formol à 10 p. 100.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Mélanome très pigmenté du type épithélial. Il procède par foyers de cellules polyédriques petites mais, en d'autres points, plus volumineuses et çà et là arrondies. Le revêtement est en hyperplasie et fournit des cellules mélaniques qui s'essaient loin dans la profondeur. Ce revêtement émet des cônes malpighiens de la plus grande irrégularité, entrecoupés de mélanocytes infiltrant les espaces dermiques. Il est curieux de voir, dans la profondeur, ces prolongements élaborer des globes cornés et parakératosiques nombreux, à la limite desquels les cellules peuvent être pigmentées. Au sein des îlots proprement dits du mélanome, qui occupent les espaces laissés libres par les prolongements malpighiens, il n'y a pas de formations cornées et la pigmentation mélanique est très intense.

Les territoires de ces îlots ébauchent çà et là des dispositions que l'on peut qualifier d'épidermoïdes : les cellules y sont disposées en mosaïques; elles sont séparées par une bordure claire, non épineuse toutefois. Dans la profondeur, les éléments mélaniques sont prédominants. Dans les cônes malpighiens interposés, il y a beaucoup plus de pigment mélanique que normalement. Les cellules conjonctives du stroma sont « tatouées ». Des plasmocytes et des polynucléés neutrophiles sont disséminés discrètement dans ce stroma.

OBSERVATION V.

Ch. M..., 58 ans, est une femme qui était entrée dans le service de M. le professeur Abadie, salle 24, lit 17, à l'hôpital Saint-André, parce qu'elle présentait des troubles mentaux, un affaiblissement total de ses facultés, de la perte de la mémoire, enfin les divers signes d'un gâtisme avancé. Sa maigreur était effrayante. Elle se trouvait dans un état de profonde misère physiologique. Pendant son court séjour à l'hôpital, elle ne cessa pas de crier. Elle décéda dans la nuit du 21 au 22 décembre 1921.

A l'autopsie, on trouva un cerveau presque diffusé, lisse, à circonvolutions aplaties. Au niveau de l'hémisphère gauche, les méninges molles se décortiquaient facilement et l'on remarquait ainsi quelques taches noires, d'aspect truffé. Leur topographie était la suivante : une au niveau de la troisième circonvolution frontale et du pli de passage avec la frontale ascendante; plusieurs au niveau du lobe orbitaire, près du bec du corps calleux; deux autres près de la scissure colloso-marginale. Au niveau de l'hémisphère droit, on notait le même aspect. De nombreuses taches noires s'épandaient sur tout le pied de l'insula, ainsi que sur les circonvolutions avoisinantes. Il y en avait encore au niveau de la scissure calloso-marginale.

Des coupes pratiquées sur ces taches montraient qu'elles pénétraient dans la substance grise, mais sans la dépasser : On apporta un de ces nodules au laboratoire, fixé par le formol à 10 p. 100.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Ce mélanome se montre sous forme d'îlots de cellules tassées, agglomé-

rées, très chargées en pigment. Les cellules sont disséminées dans la substance grise du pôle frontal. Leur noyau est assez compact, souvent en fuseau ou bâtonnoïde. Le cytoplasme, dans les éléments peu pigmentés, est assez bien délimité et de réaction érythrophile. On voit tous les intermédiaires, au point de vue de la pigmentation, entre les cellules à peine fumées et des éléments chargés de mélanine et dont le noyau est masqué par elle. Les traînées métastatiques de ce mélanome se trouvent surtout dans les gaines lymphatiques. La coloration par la fuchsine aniline (technique Sabrazès) montre très peu de réaction névroglique autour des foyers du mélanome cérébral.

· OBSERVATION VI.

J. B..., 75 ans; est entré, le 4 avril 1924, au Centre anticancéreux, pour une tumeur de la joue gauche. Depuis très longtemps, il avait à ce niveau un « signe » plan, de couleur marron; mais il ne peut dire si cela était congénital. Ce qu'il affirme nettement, c'est que ce « signe » — fait intéressant — s'est transformé à la suite d'une entaille causée par le rasoir. Cette coupure, qui est survenue il y a seulement un an, a donné lieu à une hémorragie assez abondante. Le malade n'a pas eu d'autres sujets d'irritation locale; il n'a pas employé de pommades sur cette lésion qui avait cicatrisé rapidement. Mais, quelques temps après, il a vu apparaître progressivement, *in situ*, une tumeur qui, actuellement, a les dimensions suivantes : 3 centimètres de long sur 2 de largeur. Elle est mûriforme et, par places, hyperkératosique. Assez dure à la palpation, on la mobilise très bien sur les plans profonds. On pratique une biopsie large, le 4 avril 1924. Elle est apportée au laboratoire de M. le professeur Sabrazès; on la fixe par le liquide de Bouin.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Il s'agit d'un mélanome à petites cellules cubiques du type basal avec des dispositions parfois endocriniennes. Ce qui en fait la caractéristique, c'est son caractère cylindromateux très marqué. Les cellules de la tumeur ont aussi, en bien des points, une propension à se grouper en ébauches de globes cornés. Cependant, il y a ici du pigment méla-

nique non douteux, visible même sans colorations spéciales et dans le tissu conjonctif qui côtoie les foyers de la tumeur et dans l'interstice même des cellules néoplasiques. Dans certains territoires de cette néoplasie, des cellules allongées et rameuses rappellent tout à fait les cellules pigmentées de Langerhans. Après nitration, on exalte la tonalité du pigment dans ces dernières cellules. On voit difficilement du pigment dans les cellules qui constituent les îlots et nappes néoplasiques.

Le cytoplasme de ces dernières est homogène, bien chromophile. Leur noyau est très souvent nucléolé; sur un réseau de linine effacé, la chromatine est disséminée en fines granulations clairsemées. On voit des cordons anastomosés de ces cellules circonscrire des cavités à contenu non vasculaire. Ce sont plutôt là des réservoirs arrondis où s'exsude une substance que les réactifs coagulent et qui est très peu chromophile. Parfois, autour des cellules de la cavité, est un liseré précollagène ou même collagène.

Par le trichrome de Leroux, la zone bordante des cavités cylindromateuses se colore en bleu comme le collagène. Le contenu est fibrillaire, parfois bleuté; on peut y trouver une ou plusieurs cellules en plasmolyse.

La coloration au muci-carmin ne donne pas la réaction du mucus dans ces cavités.

OBSERVATION VII.

D. L..., 50 ans, est une malade du Centre anticancéreux, qui a été admise pour une tumeur de joue droite. Elle avait été vue par un dermatologiste qui avait conseillé l'extirpation. Une biopsie fut pratiquée avant le traitement radiothérapeutique et le cahier du laboratoire mentionne comme diagnostic clinique : « Nævo-carcinome en voie d'évolution maligne ». La pièce est fixée par le Bouin.

Examen histo-pathologique par MM. Sabrazès et Imbert. — Il s'agit d'un mélanome maigrement pigmenté, à éléments peu différenciés et du type baso-cellulaire. Par leur disposition, et par de vagues prolongements épineux, ces cellules évoquent la pensée d'un rudiment de différenciation spino-cellulaire. Il n'y a pourtant pas de

globes cornés. On trouve, dans ce cas, des géodes à contenu albumineux, bordées de cellules néoplasiques donnant à la tumeur un aspect cylindromateux.

Le stroma est assez riche en plasmocytes; on y trouve aussi quelques cellules éosinophiles et quelques mastzellen. Le pigment mélanique est très discrètement réparti dans des cellules du stroma et dans ses boyaux néoplasiques de mélanocytes, situés en surface.

OBSERVATION VIII.

Guil. H..., 56 ans, a été admis au Centre anticancéreux pour une ulcération du creux axillaire gauche. C'est il y a vingt-cinq ans que ce malade s'aperçut, pour la première fois, de la présence d'un petit « bouton » dans la région axillaire. Par suite de frottements, ce « bouton » s'ulcéra. L'ulcération grandit peu à peu, toujours sans douleur. Il y a cinq ans, la lésion prit des proportions plus grandes pour arriver à être, progressivement, ce qu'elle est aujourd'hui. Elle se présente avec des bords irréguliers, un fond sanieux. Ses dimensions sont de 5 centimètres de long sur 2 cm. 5 de large. A la palpation, on apprécie son induration, mais il n'est pas possible de sentir des ganglions sous-jacents et tuméfiés. La peau environnante est un peu plus pigmentée que normalement. On pratique une biopsie avant de commencer un traitement. La fixation est faite par le liquide de Bouin.

Examen histo-pathologique, de MM. Sabrazès et Imbert. — Sur des préparations non traitées par l'argent, on voit qu'on a ici une tumeur peu pigmentée caractérisée par des boyaux de cellules du type basal indifférencié, infiltrant profondément le derme. Les cellules en sont petites, tassées les unes contre les autres; leur cytoplasme est homogène, bien coloré, à limite indécise. Le noyau est volumineux, pourvu d'un à deux nucléoles. Les mitoses y sont nombreuses. On peut en compter cinq à sept par champ. Il est des points où les cellules s'orientent autour des vaisseaux, réalisant des formes périthéliales. (Voir planche III.) Parfois ces vaisseaux sont grêles et certains n'accusent pas de paroi propre. Parmi ces cellules, on en voit

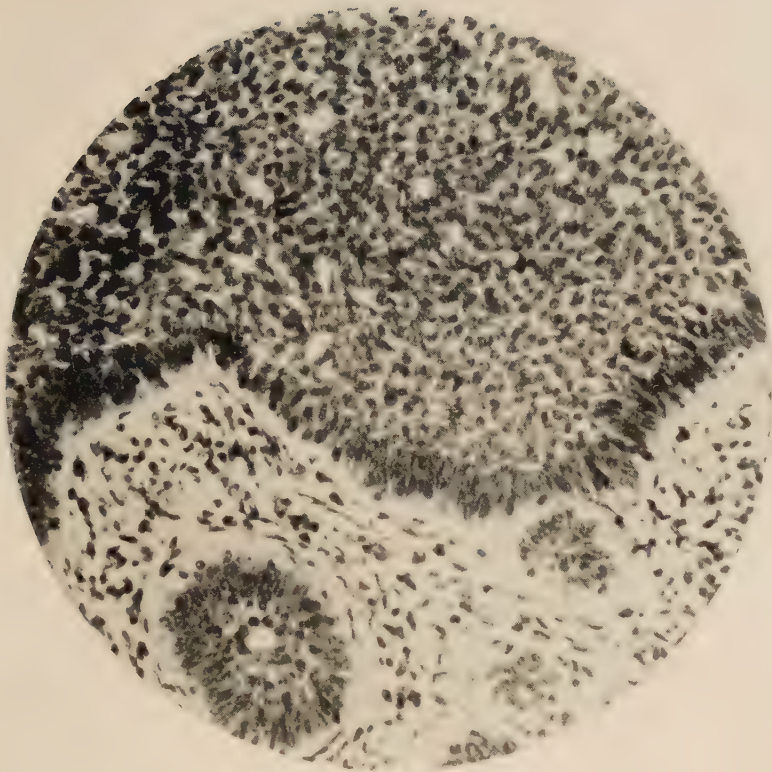


PLANCHE III

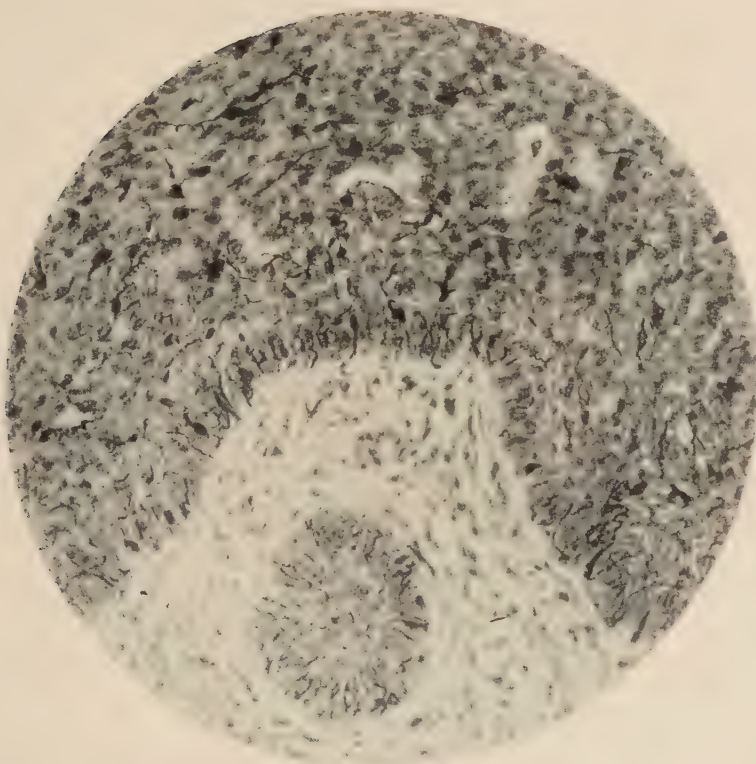


PLANCHE IV

quelques-unes qui sont nettement pigmentées de mélanine et cela jusque dans les zones profondes de la tumeur. De même, dans le stroma, on arrive à individualiser des cellules « tatouées ». Ce stroma présente une énorme plasmocytose avec lymphocytose et polynucléose. Ça et là, apparaissent quelques mastzellen et éosinophiles.

Après imprégnation argentique, on voit se révéler magnifiquement un grand nombre de cellules pigmentaires rameuses, anastomosées, du type « cellules mélaniques de Langerhans ». Elles infiltrent toute la tumeur. On a l'image d'un très riche et très délicat réseau de cellules de Langerhans, embrassant les autres cellules néoplasiques qui sont peu pigmentées ou apigmentées. (*Voir planche IV.*)

La coloration de May-Giemsa hypercolore le noyau des cellules du type de Langerhans et permet d'en bien reconnaître le corps cellulaire. Elle donne en outre au pigment une teinte métachromatique vert sombre, des plus favorables. Ce procédé permet aussi de bien étudier les mitoses.

Par la coloration de van Gieson, après hématoxyline ferrigue, on voit du collagène en assez grande abondance autour des cellules. Les dispositions périthéliales sont ici assez nettes. Cette tumeur est creusée de cavités qui sont remplies de plasma coagulé et où tombent et se collectent des amas de mélanine.

OBSERVATION IX.

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé BONNIN.)

Ce cas a déjà fait l'objet d'un article paru dans le *Bulletin du Cancer* d'avril 1923, sous la signature de Peyron et Bonnin. Voici l'histoire résumée :

Il s'agit d'une femme de 65 ans, adressée par le docteur René Villar. En septembre 1921, elle constatait qu'elle avait une petite tumeur brun noir sur la face interne du bras. Ses dimensions étaient de 6 millimètres de diamètre sur 1 millimètre de hauteur. En mars 1922, la tumeur était grosse comme un gros pois, enchâssée dans l'épiderme qui l'immobilisait, mais elle restait mobilisable sur les plans profonds. Elle était brune, molle, spongieuse, non ulcérée. A cette

époque, un médecin la détruisit au thermocautère et la cicatrisation survint en dix jours. Mais après cela, une tuméfaction rapide se développait au niveau de la cicatrice et, en un mois, atteignait le volume d'une noisette. Notons qu'elle n'était plus marron foncé, comme au début, mais violacée, et qu'elle s'ulcéra, réalisant un aspect de botriomycome. Il n'y avait pas de ganglions axillaires perceptibles.

Le 13 juillet 1923, extirpation fut faite par le docteur R. Villar qui envoya la pièce au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté.

La cicatrisation survint rapidement. Le 7 mars 1924, la malade gardait son bon état général, mais, à l'examen on notait, à cheval sur la cicatrice, une petite tumeur toute superficielle, grosse comme une lentille, saillante, de teinte brun noir et d'apparition récente. A côté, on trouvait un petit nævus blond.

Par ailleurs, on notait une abondance de nævi pigmentaires et vasculaires sur la peau. Dans les antécédents, aucune néoplasie, ni tendance mélanique.

M. le professeur agrégé Bonnin nous a remis un segment de cette tumeur, fixé au Bouin, pour nous permettre de l'examiner. Nous en avons fait avec MM. Sabrazès et Bonnin, un nouvel examen histopathologique qui confirme et complète les constatations intéressantes, présentées par MM. Peyron et Bonnin à l'Association française pour l'étude du cancer.

Les cellules néoplasiques ont un aspect général ovoïde. Elles apparaissent comme séparées les unes des autres sans qu'on aperçoive d'emblée, entre elles, un stroma bien apparent. La forme des noyaux est très variable. On en voit qui sont comme tourmentés, chiffonnés pour ainsi dire et de situation un peu excentrique. Un bon nombre d'entre eux sont bourgeonnants, rappelant un peu l'aspect de mégakaryocytes; mais la chromatine y est disposée en grains fins et non point en blocs denses et plus ou moins fusionnés comme dans les vrais mégacaryocytes. Un bon nombre de ces cellules sont plurinucléées. On dénombre 5, 6 noyaux et plus, 17 dans une de ces cellules. Ces noyaux varient de forme et de taille. A noter des micronoyaux, qui peuvent être si petits qu'ils rappellent la forme de piroplasmes. Dans ces formes multinucléées, les noyaux peuvent se dis-

poser en chapelet. On note aussi des noyaux excavés, en anneau complet. Les mitoses ne sont pas rares; il en est de très belles; elles ne sont pas toujours normales. On en rencontre de pluripolaires, d'autres à chromatine anormalement morcelée.

Le cytoplasme lui aussi est bien polymorphe, parfois homogène; il en est ainsi, le plus souvent, dans les formes mononucléées; il se colore par l'hématéine-éosine en rouge pâle et un peu vineux. Des fibrilles de précollagène bordent les cellules en bien des points. Ça et là; d'autres éléments, plus volumineux, sont vacuolisés à un degré extrême, prenant l'aspect de cellules physaliformes. Dans ces cas, le noyau lui-même participe à la vacuolisation; dans ces vacuoles nucléaires, on note des résidus de chromatine. Des restes de chromatine se placent en couronne dans la partie marginale du noyau. Nous trouvons aussi des cellules à prolongements protoplasmiques, tronqués. La pycnose nucléaire n'est pas rare.

Au point de vue du pigment, l'examen direct n'en révèle pas dans les cellules néoplasiques; au contraire, dans les minces travées conjonctives existe une mélanose nette, due à des chromatophores nombreux.

Après imprégnation argentique, on renforce l'aspect tatoué des mélanophores et on révèle dans certaines cellules tumorales, comme l'avaient bien vu Peyron et Bonnin, des grains de pigment. Ces dernières cellules pigmentaires sont hémateïnophiles, quant à leur cytoplasme.

En somme, dans cette tumeur, il y a deux variétés de cellules qui semblent dériver les unes des autres :

- a) Cellules sphériques à noyau excentrique;
- b) Cellules vacuolisées, multinucléées.

Nous avons mesuré quelques-uns de ces éléments :

Un de taille moyenne avait $15\ \mu\ 4$ sur $20\ \mu\ 9$; un autre, petit et sphérique, mesurait $8\ \mu\ 8$ de diamètre; un élément physaliforme n'avait pas moins de $33\ \mu$ de diamètre.

Le muci-carmin n'a pas donné les réactions du mucus dans les alvéoles cytoplasmiques.

OBSERVATION X.

Les observations cliniques de ce cas et du suivant ont été présentées par MM. Jeanneney et Gré, à la Société anatomo-clinique de Bordeaux, le 11 mai 1923. Les recherches histologiques avaient été faites par M. Sabrazès qui précisa le diagnostic cliniquement incertain. Nous résumons ici la première :

D. H..., 21 ans, est entrée au Centre anticancéreux pour une tumeur cervico-faciale gauche volumineuse. Il y a trois ans, cette jeune fille a vu apparaître un « bouton » dans la région temporale gauche et, peu après, une petite glande à siège parotidien. Elle alla voir un médecin qui cautérisa ce « bouton » et prescrivit une pommade.

Il y a deux ans et demi, vers le mois de janvier 1923, la malade s'aperçut du développement d'une tumeur de la région carotidienne gauche, tumeur dure, grosse comme une noisette. Six mois après, apparaissait une deuxième tumeur, à siège occipital, présentant les mêmes caractères. Depuis, ces tumeurs ont grossi progressivement. Il s'est développé un nodule sous-cutané, gros comme une noisette, dans la région épigastrique. L'état général s'est altéré et il y a eu une baisse de poids de 3 kilos. Actuellement, on note une cicatrice blanche de la région temporale gauche; elle a les dimensions d'une pièce de un franc. Les régions carotidienne, parotidienne et occipitale gauches sont envahies par une tumeur du volume d'un gros poing d'adulte, rouge foncé en avant, plus pâle en arrière. La surface est un peu mamelonnée et on y voit des veinosités superficielles anormales. A la palpation, elle apparaît dure, fixée, mal limitée, on y individualise difficilement quatre masses coalescentes. Aux points culminants où ces masses soulèvent la peau, celle-ci prend une teinte bleuâtre. Dans la région scapulaire gauche, on palpe aussi une tumeur sous-cutanée du volume d'une noix, sans coloration anormale de la peau sus-jacente.

Deux autres se trouvent dans la région épigastrique, sur la ligne blanche à 8 centimètres au-dessus de l'ombilic. Elles ne présentent pas non plus de coloration anormale de la peau.

Du côté des différents appareils, l'examen ne révèle rien d'anormal.

En résumé, chez une jeune fille de 21 ans, chez laquelle s'était développé, il y a trois ans, un « bouton » de la région temporale gauche, apparemment peu pigmenté, apparition, à la suite d'une cautérisation, d'une adénopathie parotidienne, carotidienne et occipitale considérable. Dans la suite, apparition de nodules sous-cutanés en des régions diverses du corps, et atteinte de l'état général.

Deux biopsies successives sont pratiquées; on les fixe par Bouin.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Premier segment : La tumeur est constituée par de grandes cellules claires, tassées les unes contre les autres; le stroma y est peu abondant; on trouve des territoires en régression. Les cellules néoplasiques prennent parfois une disposition périthéliale très nette; ce sont des cellules cubiques, polygonales ou rondes, à cytoplasme chromophile, tantôt homogène, tantôt spongieux. La limite cellulaire est ici très marquée, réalisant une image de mosaïque que le trichrome colore, le plus souvent, en rouge et, de loin en loin, sous forme de fines fibrilles d'un bleu franc. Chaque cellule est le plus souvent pourvue d'un seul noyau, tourmenté, parfois excentrique, mais toujours muni d'un ou de deux gros nucléoles.

La chromatine y est sous forme d'une fine poussière. Un bon nombre de micro-noyaux ont des apparences d'œil d'oiseau, à cause de leur nucléole ou d'un grain de chromatine très chromophile au centre de l'élément.

Les mitoses sont rares et souvent anormales; la tumeur semble se développer surtout par amitose avec division préalable des nucléoles. Un certain nombre de cellules de la tumeur sont franchement pourvues de pigment mélanique, qui vire au vert foncé par le May-Giemsa. Dans les zones de désintégration, on trouve de même des amas de pigment mélanique abandonné par les cellules.

Deuxième segment. — Nous trouvons ici le même aspect de cellules claires, fréquemment spongiocytiques, noté dans la biopsie précédente. De même, la disposition en mosaïque endothélioïde se trouve réalisée au plus haut chef : on dirait, au premier coup d'œil, et si on n'était prévenu, l'étalement d'une séreuse (voir *planche n° 1*). Les cellules un peu plus polymorphes que ci-dessus, toujours volumineuses, sont tantôt arrondies ou polyédriques, tantôt allongées ou

lamellaires. Le noyau est nettement nucléolé. Les cellules sont orientées, dans les formes périthéliales, de telle sorte que le noyau est un peu excentrique dans le corps cellulaire qui vient s'aboucher, par son bord apical, non loin d'un vaisseau; il n'en est plus ainsi dans les cellules plurinucléées. On voit quelques mitoses de loin en loin. Dans la tumeur, on trouve des vaisseaux en voie de thrombose, ainsi que des hémorragies interstitielles. Quelques glandes sudoripares et des nerfs s'y trouvent emprisonnés. Par la coloration hématoxyline ferrique van Gieson, les cellules apparaissent très nettement bordées tantôt de précollagène, tantôt de collagène. Parfois, cette bordure s'épaissit et la cellule centrée de son noyau est exclue dans un cercle brillant de collagène, en dégénérescence hyaline. C'est la cellule qui paraît ainsi étroitement bordée d'un liseré de collagène ou de précollagène, dessinant d'un trait net les sinuosités de son contour. La bordure de précollagène ou de collagène se confond parfois avec la paroi même de la cellule, au point qu'on pourrait croire à une membrane cellulaire *autonome* limitant l'exoplasme; elle se colore souvent en rouge éclatant par la fuchsine acide; d'autres fois, le corps cellulaire est çà et là un peu en retrait par rapport à la fine gaine de collagène : on voit la fibrille hyaline se détacher des interstices des cellules. C'est souvent du collagène en transformation hyaline qui épouse les contours des cellules et les enveloppe comme d'une mince coque. Mais, dans leur rétraction, les cellules peuvent par place abandonner partiellement cette bordure qui se révèle ainsi *d'emprunt*.

OBSERVATION XI.

J. C..., 41 ans, a été admise au Centre anticancéreux pour une tumeur de la jambe droite. Cette femme, mariée, mère de cinq enfants, dont deux vivants, exerçant le métier de cultivatrice, portait sur la jambe droite une grosseur du volume d'un pois. Cette grosseur ressemblait à une verrue, sa coloration était blanchâtre comme la peau environnante; sa surface n'était pas lisse, mais rude au toucher. Elle était parfaitement indolore. La malade ne croit pas que cette verrue soit congénitale. Elle ne s'est aperçue de sa présence

qu'à l'âge de 25 ans. A l'origine, elle ne signale ni piquûre, ni égratignure, ni aucune irritation locale. Cette tumeur était alors grosse comme un pois, sessile, avec une petite dépression au centre. A partir de 25 ans, il y a seize ans, cette petite tuméfaction s'est mise à grossir, sans cause connue; elle a pris un aspect bigarré et, au bout de quatre à cinq mois, elle était devenue grosse comme une noix. Peu de temps après, d'autres tumeurs ont apparu en amont sur la jambe et sur la cuisse.

En 1924, le docteur Rudel, d'Agen, a opéré la tumeur initiale. Actuellement, la malade présente des tuméfactions ulcérées au niveau de la jambe droite, une volumineuse adénopathie inguinale du même côté.

On note, en outre, une série de nodosités sous-cutanées en des points variables; leur grosseur varie du volume d'un pois à une noix; elles sont dures, mobiles, indolores. Il y a une altération marquée de l'état général.

On a fait deux biopsies successives : l'une au niveau d'un nodule sous-cutané de la région thoracique, l'autre située dans la peau de la jambe, après irradiation. La fixation a été faite au liquide de Bouin.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Premier segment. — Il s'agit d'un nodule épithéliomateux, situé dans le derme et l'hypoderme, n'ayant pas de connexion avec l'épiderme sus-jacent, dissociant, dans la profondeur, les plans de fibres musculaires. Les éléments de la tumeur sont de grandes cellules assez polymorphes, polyédriques ou cubiques, étroitement juxtaposées. Des cavités d'aspect cylindromateux sont ménagées dans l'intimité même des nappes cellulaires. Le cytoplasme est homogène, érythrophile, très souvent bordé par un mince liséré de collagène ou de précollagène donnant aux cellules, sur coupe, une certaine apparencé endothéliiforme. Le noyau est le plus souvent excentrique, très polymorphe, riche en chromatine finement granuleuse, centré par un gros nucléole; il est parfois vacuolaire. Les mitoses sont assez peu nombreuses; dans les cellules où elles se produisent, le cytoplasme devient chromophile. Il est des formes à noyaux poussiéreux qui semblent s'effriter par un segment. Dans d'autres cellules, on compte plusieurs

noyaux. Par places, foyers de régressions. Dans le stroma, faible lymphocytose avec plasmocytose et polynucléose.

Par le trichrome Masson, on met en évidence, autour des cellules de la tumeur, une bordure de précollagène (rouge) et parfois de fines fibrilles de collagène (bleu). L'étude du tissu élastique par la fuchsine de Weigert montre que ces fibres n'interviennent pas dans les fines enveloppes qui bordent les cellules néoplasiques; le collagène s'y marque par un liseré blanc, sur ces préparations. Le tissu élastique n'est pas très abondant, sauf dans les larges travées bordantes de tissu conjonctif. Par la coloration hématoxyline ferrique de van Gieson, les bordures cellulaires ont pris fortement la fuchsine.

Deuxième segment. — Tumeur de la jambe irradiée. Les cellules néoplasiques sont disposées en boyaux limités par de minces travées de tissu conjonctif. Elles sont rondes ou polyédriques par pression réciproque. Leur limite est toujours bien marquée sous forme d'un mince liseré de collagène, coloré en rouge par l'hématoxyline-éosine. L'aspect en mosaïque est ici très net. On voit des territoires granuleux où sont essaimées des cellules tumorales qui semblent cultiver diffusément dans le plasma.

Le cytoplasme est le plus souvent homogène, parfois spongieux, surtout à la périphérie des grands éléments. Dans ce cytoplasme, s'individualisent souvent des micronoyaux de $2\ \mu$ à peine, à côté de noyaux de $7\ \mu$ et plus. Ces micronucléi, avec leur grain central de chromatine, rappellent des images de schizontes; la limite en est très nette, le contenu clair centré par un résidu tantôt nucléolien, tantôt chromatinien. En quelques points, on voit ces micronoyaux se détacher d'un gros noyau, par germination.

Le noyau des cellules néoplasiques mononucléées, le plus souvent excentrique, est aussi tourmenté, incisé, comme chiffonné. Sa membrane nucléaire est toujours nettement marquée; elle peut être effondrée en un point; sa chromatine est disséminée sous forme de fine poussière. On y note un ou plusieurs nucléoles très érythrophiles. Dans certains cas, on assiste à une véritable vacuolisation du noyau et ce processus peut aller si loin qu'on ne retrouve plus parfois qu'un mince anneau chromatinien, comme tracé au compas, dans un cytoplasme à peine coloré; il semble que le noyau se soit quasiment vidé;

le cercle nucléaire qui persiste est dans certains cas volumineux; son aire a près de 10 μ de diamètre. Nous notons des formes moins avancées de ce type, avec noyau en couronne, dans lequel on reconnaît un nucléole prêt à être extériorisé. Parfois, dans une cellule, on trouve un noyau réniforme et, à sa périphérie, une membrane nucléaire isolée, formant comme l'enveloppe flétrie d'un noyau qui se vide. Cela peut rappeler des tronçons de mycélium vidés. Les mitoses sont rares. Sur des préparations bien fixées et colorées par l'hématoxyline au fer, on peut trouver des centrosomes, entourés d'une zone claire, dans l'encoche des noyaux. En outre, il y a des formes de noyaux en bissac et des figures d'amitose de toutes sortes. L'aspect de dispositions endocrines n'est pas très fréquent sur ces préparations.

OBSERVATION XII.

Ch. M..., est une femme de 69 ans qui était soignée au Centre anticancéreux. Avant d'instituer le traitement, on a pratiqué une biopsie d'une tumeur située sur la face cutanée de la joue gauche. La pièce fut apportée au laboratoire et l'on inscrivit sur le cahier le diagnostic clinique suivant : « Epithélioma à début cutané ».

Nous n'avons pas pu avoir d'autres renseignements cliniques. On a fixé la pièce par le Bouin.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Nous avons là un type de mélanome à grandes cellules le plus souvent claires, quelques-unes bien pigmentées. Les cellules de cette tumeur n'ont pas de prolongements épineux mais une démarcation cytoplasmique nette, qui évoque des aspects d'épiderme. La disposition en mosaïque endothélioïde y est très accusée. Les noyaux ont un beau nucléole, parfois on y observe des formations anormales, vacuoles, encoches, digitations, aboutissant à l'élaboration de micronuclei qui restent souvent accolés. Certaines grandes cellules sont binucléées.

Sans préparation spéciale, le pigment se montre dans un bon nombre de cellules tumorales, sous forme d'une fine poussière. Il se localise surtout sur les bords. C'est une forme très riche en pigment, mais on note des îlots fortement pigmentés à côté d'îlots blancs, apigmentés.

Le stroma est remarquable par sa plasmocytose énorme et massive, entourant les îlots néoplasiques. Au milieu de ces plasmocytes, sont des macrophages du pigment.

Au-dessus de tout cela, s'étale une bordure épidermique qui présente de la kératose et même des globes cornés. L'épiderme est amputé de sa basale en bien des points et ses cellules se mêlent nettement à celles de la tumeur. Il y a des territoires infiltrés d'œdème avec du pigment mélanique, tantôt libre, tantôt inclus dans des macrophages.

OBSERVATION XIII.

Ce cas est dû à l'obligeance de M. le docteur Doche, de Tonneins : « Il s'agissait, écrit ce distingué médecin, d'une tumeur mélanique, développée sur un naevus, siégeant sur le mollet d'un adulte de 40 ans. La tumeur était grosse comme une petite noix et a débuté il y a six mois. Enlevée par un confrère du département, il est survenu rapidement des signes de généralisation et la question d'une amputation se posait ces jours derniers. La partie profonde de la pièce, à la limite de la section chirurgicale, montre des cellules mélaniques, par petits groupes, et j'en avais averti le médecin traitant. »

M. le docteur Doche a bien voulu nous adresser ses préparations.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Il s'agit là d'un naevus en évolution mélanomateuse. La pigmentation y est assez intense pour masquer parfois les cellules; elle est surtout marquée dans le stroma. Dans la région sous-épidermique, d'où est partie la tumeur, on voit des territoires œdémateux où s'effondrent les cellules malpighiennes plus ou moins vacuolisées et en voie d'hyperplasie. Ces cellules deviennent en effet, très vite, spongiocytiques après avoir perdu leurs prolongements. Sitôt libérées, elles tombent soit à l'état de cellules du type basal, soit à l'état de cellules plus étalées du corps muqueux de Malpighi et vacuolisées.

D'un autre côté, il y a des thèques épidermiques jusque dans le stratum spinosum. Ces thèques sont le point de départ de lacunes au milieu desquelles est un tissu aréolaire constitué par trois, quatre cellules tenant comme par un fil.

En somme, il se fait une arrosion du corps muqueux de Malpighi au moment où les cellules næviques deviennent migratrices.

Dans la tumeur elle-même, les cellules apparaissent cubiques ou légèrement fusiformes, très vacuolisées, dans leur cytoplasme. Elles sont bordées d'une membrane très nette de collagène. Le noyau, le plus souvent tourmenté, est pourvu d'un beau nucléole; les mitoses sont rares.

OBSERVATION XIV.

Ch..., 70 ans, entré au Centre anticancéreux le 20 octobre 1925, parce qu'il a, dans la région postérieure du cou, une tumeur en chou-fleur de la grosseur d'une petite pomme, en partie pédiculisée, saignant très facilement au contact. La peau, tout autour, est un peu plus pigmentée que normalement. On procède à l'ablation de la tumeur, qui, cliniquement, donnait l'impression d'être un botriomycome. La pièce est apportée au laboratoire et fixée au Bouin.

Examen histo-pathologique, par MM. Sabrazès et Imbert. — Cette tumeur sous-épidermique se présente comme formée de cellules claires à cytoplasme fortement vacuolisé, à noyau rond, présentant de fines croûtelles de chromatine et un nucléole bien marqué. Il y a des territoires pigmentés dans le derme environnant, de même quelques cellules de la tumeur paraissent un peu fumées. C'est là une forme, peu pigmentée, car même après imprégnation argentique, le nombre des cellules pigmentaires est restreint; le pigment, déjà révélé, s'intensifie. Il ne donne pas la réaction du bleu de Prusse.

Nous nous sommes demandés quel pouvait être le contenu de ces vacuoles cellulaires si nombreuses dans les cellules de la tumeur qu'elles pourraient faire croire à un xanthome ou à une tumeur d'origine sébacée. Sur des coupes à congélation, la coloration au Soudan III et au Scharlach R n'y donne pas les réactions des graisses ni des lipoides.

Le muci-carmin n'a pas non plus révélé de mucus. Force nous est de penser que, dans un cytoplasme albumineux, s'est manifesté un processus de vacuolisation excessive comme on en voit dans d'autres mélanomes à un degré moins marqué. Le stroma est ici très peu développé.

La coloration de Weigert ne montre pas de fibres élastiques dans la tumeur elle-même. A l'immersion la démarcation des cellules se traduit par un trait à peine coloré qui ne rappelle nullement les réactions du tissu élastique et qui est constituée par du collagène ou du précollagène non coloré par la fuchséline de Weigert. Ailleurs, dans la paroi des vaisseaux, dans les travées conjonctives, les fibres élastiques sont par contre bien développées,

OBSERVATION XV.

B. J.-B..., 58 ans, est entré salle 11, à l'hôpital Saint-André, dans le service du docteur Verdelet, parce qu'il présente dans la région sus-hyoïdienne droite une masse dure, adhérente aux plans profonds. Cette tuméfaction semble être une adénopathie secondaire à une tumeur de la joue droite, enlevée il y a quinze mois, à Bayonne, par le docteur Loubat, chirurgien des hôpitaux de Bordeaux. On n'est pas renseigné sur la nature de cette première tumeur extirpée.

La pièce opératoire de cette deuxième opération, pratiquée par le docteur Verdelet, est apportée aussitôt au laboratoire et fixée au Bouin.

Examen histo-pathologique par MM. Sabrazès et Imbert. — Métastase ganglionnaire d'un mélanome. Le tissu du ganglion a disparu et le mélanome s'y montre sous forme de cellules à cytoplasme vacuolaire, à noyaux tourmentés ou multiples dans les zones peu pigmentées. La réaction du collagène est assez intense, donnant des territoires en mosaïque. On voit parfois des vaisseaux, mais il est difficile d'y remarquer une disposition endocrine des cellules environnantes dont le noyau ne subit pas d'orientation spéciale. Souvent autour des vaisseaux existent des formes de cellules à noyaux bourgeonnants ou en bissac, à gigantisme cytoplasmique. Les autres éléments, globuleux ou allongés, présentent une vacuolisation du cytoplasme tantôt périnucléaire, tantôt totale, donnant un type physaliforme. En bien des points le tissu semble aréolaire à cause de ces nombreuses vacuoles. C'est là que s'accumule le pigment. Les mitoses ne sont pas rares. Il y a très peu de réaction interstitielle à lymphocytes et plasmocytes, au contraire les réactions du collagène ou du précollagène sont intenses. On note des hémorragies interstitielles.

OBSERVATION XVI.

Bec... présentait une tumeur de la région inguinale droite simulant un ganglion que le docteur Pécharmant enleva à Libourne, en 1923. Sur coupe à l'état frais, la tumeur avait la coloration brune du mélanome et elle fut adressée au laboratoire à fins d'examen microscopique. Voici les renseignements complémentaires, dus à l'obligeance de M. le docteur Petit, de Niort, qui suivit ce malade : « Bec... mourut quatre à cinq mois après l'opération avec de l'œdème, de l'ascite, un gros foie et des douleurs intenses dans la région des reins. Il ne présenta pas de mélanodermie ni de tumeurs cutanées, même au niveau de sa cicatrice inguinale qui conservait sa coloration blanche. Le médecin traitant a considéré que le mal continuait à évoluer profondément et il est très affirmatif sur la netteté des téguments sus-jacents. »

Examen histo-pathologique par MM. Sabrazès et Imbert. — Les préparations montrent des cellules du plus grand polymorphisme. Sur un fond d'apparence sarcoïde, formé de cellules fusiformes avec noyaux en navettes, enserrées chacune dans une logette de collagène, apparaissent çà et là un bon nombre d'images de gigantisme cellulaire à noyaux tourmentés. (*Voir planche V.*) Ces dernières ne sont pas rares et on en trouve dans chaque champ de l'objectif 7, en plus ou moins grande abondance. Le pigment est assez abondant, parfois il semble libre entre les cellules, d'autres fois il forme des blocs dans les cellules.

L'attention est tout particulièrement attirée sur les monstruosité cellulaires. La configuration nucléaire y est intéressante. On note ainsi des formes à noyau tourmenté, avec chromatine éparpillée en gros blocs, sans nucléole, où le bourgeonnement nucléaire est parfois si extraordinaire que l'on a des aspects de myriapodes dans la cellule. Parfois on pourrait penser à des mégakaryocytes, si ce n'était la disposition différente et plus persillée de la chromatine. Il y a dans d'autres formes cellulaires une hyperchromatose du noyau qui fait penser à un processus de pycnose. Au contraire la plage cytoplasmique y est plutôt chromophobe et homogène. Quand plusieurs de ces gran-

des cellules sont groupées elles se montrent séparées les unes des autres par un mince espace clair qui leur donne un aspect épidermoïde. Ailleurs les noyaux sont tortueux et rappellent des lettres d'imprimerie : U, H, Z; il en est même de disposés en anneau, dessinant un O. Dans quelques cellules à noyau ainsi contourné et marginé, il arrive de voir, à l'opposé de l'élément, une figure de mitose anormale. En d'autres points, sur un de ces grands éléments, dans le corps cytoplasmique, on voit des zones de démarcations ébauchées, mais sans division à proprement parler. C'est sans doute un stade de passage vers la forme épidermoïde que nous avons décrite. On surprend d'ailleurs très bien en quelques points des formes de clivage cytoplasmique. Quand le noyau est solitaire (ovulaire ou réniforme), dans ces cellules monstrueuses, il est nettement marginé et pycnotique.

Mais, parmi elles, on trouve beaucoup de formes plurinucléées. Là aussi les noyaux se groupent à la périphérie de l'élément d'un côté, alors que du côté opposé le cytoplasme s'étale. On a parfois tout à fait l'aspect de cellules de Langhans, tuberculeuses. Notons tout de suite que nulle part n'existe, autour de pareils éléments, de zones de cellules épithélioïdes et lymphocytiques. Il n'y a pas, à leur niveau, d'infiltration de pigment, particulièrement volumineuse, qui puisse expliquer une réaction de corps étranger; au contraire, de pareilles cellules plurinucléées paraissent elles-mêmes surchargées, dans leur cytoplasme, d'une fine poussière de pigment mélanique, prenant ainsi l'allure de véritables mélanocytes.

Parfois les noyaux sont comme plissés ou encore étalés en panache. En d'autres points ils semblent laisser un espace vide en croissant, entre un segment du noyau, ainsi modifié, et le reste du noyau plus ou moins pycnotique (Voir *figure n° 5*). Enfin il y a des modalités de grandes cellules à noyau vacuolisé. Ces vacuoles peuvent y être parfois considérables comme dimensions. On en mesure une de 22 μ sur 11 μ , dans un reliquat de noyau pycnotique de 44 μ sur 32 μ ; le tout est compris dans une masse cytoplasmique qui a 77 μ sur 44 μ . Dans cette même grande cellule, cinq autres petits noyaux, à chromatine granuleuse, trouvent place. Cet aspect de micro-noyaux aberrants, situés dans une grande cellule à côté d'un gros noyau en souffrance, n'est pas une chose rare ici. On mesure quelques autres de ces

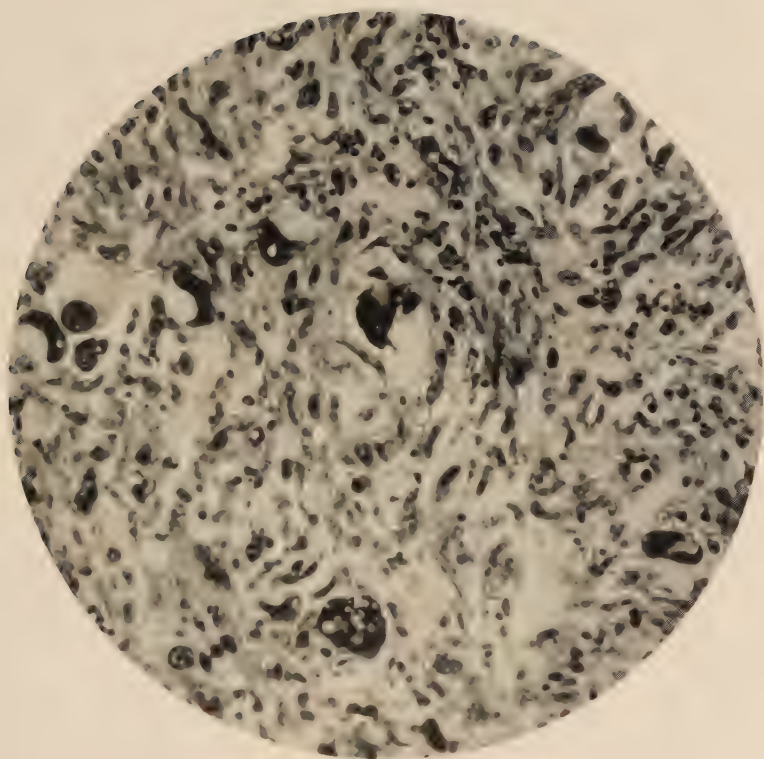


PLANCHE V

cellules géantes. L'une est allongée et n'a rien moins que $88\ \mu \times 22\ \mu$; une autre a une longueur de $46\ \mu$ sur une largeur de $33\ \mu$ à un pôle, $22\ \mu$ à l'autre, l'un et l'autre de ces pôles possédant deux noyaux.

Ces formes monstrueuses de cellules, comme les formes plus régulières (fusiformes et ovalaires) que l'on trouve à côté, sont toutes serties, isolément, ou en groupes de 2 ou 3, par du collagène abondant.

Ce collagène se révèle très bien par les préparations trichromiques (Masson), ainsi que par le van Gieson, le picro-ponceau. Ces dernières méthodes montrent, en outre, la chromophilie extraordinaire des noyaux des cellules géantes que l'hématoxyline au fer de Weigert teinte d'un noir d'encre. Cela contraste avec le cytoplasme des mêmes cellules qui, lui, est chromophobe.

Malgré son aspect sarcoïde, cette tumeur n'a pas de vaisseaux sans paroi propre. Elle montre des vaisseaux au contraire bien structurés et de nombreux capillaires que l'on arrive aussi à individualiser. A noter même quelques capillaires veineux avec le collagène de l'adventice formant des flammèches radiaires.

Le stroma est très pauvre en éléments figurés. Le May-Giemsa n'y décèle ni éosinophiles ni mastzellen; il montre par contre dans la tumeur des micro-noyaux en « œil d'oiseau », dans certains cas, en pycnose dans d'autres. Il permet de reconnaître des néo-vaisseaux, parfois très grêles, laissant juste la place d'une hématie dans leur lumière, comme certains capillaires des centres nerveux. Par places on voit une artère ou une veine autour desquelles s'orientent les éléments du néoplasme.

OBSERVATION XVII.

C'est encore un cas dû à l'obligeance de M. le docteur Doche (de Tonneins). Il s'agissait d'une tumeur axillaire, développée chez un homme de 64 ans. Chose curieuse, il n'y avait apparemment aucune lésion cutanée antérieure au point où s'est manifestée cette tumeur. Elle fut enlevée par un chirurgien de l'endroit qui, en opérant, eut un moment l'idée qu'il pouvait s'agir d'un caillot anévrysmal, tellement la teinte en était foncée. Le diagnostic clinique porté avait été

celui de tumeur mélanique. Les préparations de ce cas ont été envoyées à M. Sabrazès, à son laboratoire de la Faculté.

Examen histo-pathologique par MM. Sabrazès et Imbert. — Mélanome très polymorphe à cellules ovoïdes et fusiformes et, çà et là, cellules géantes rappelant des myéloplaxes. Les cellules plongent profondément, dissociant et envahissant le tissu adipeux.

Ce cas est remarquable par la présence de vastes géodes de désintégration oedémateuse, en pleine tumeur; autour, il y a une sorte d'organisation de la paroi. Ces zones sont remplies d'une bouillie mélanique avec quelques cellules à l'état d'ombres, bourrées de pigment. Çà et là, on voit trancher dans cette bouillie quelques vaisseaux dont la paroi n'est pas pigmentée.

On cherche les thromboses et on en trouve de très nettes dans ces parties nécrosées. Remarquons que les cellules géantes que nous avons décrites n'ont aucune orientation spéciale autour des zones de désintégration : ce ne sont pas des cellules de corps étrangers.

La réaction du collagène est assez intense autour des cellules. Le stroma montre une lymphocytose discrète, çà et là, avec pycnose des noyaux. Il y a en outre des fibroblastes apigmentés et d'autres cellules conjonctives « tatouées ».

OBSERVATION XVIII.

M. J..., 51 ans, entré dans le service de M. le professeur Villar, en 1920, pour une tuméfaction du volume d'un poing d'adulte, développée au niveau de la paupière supérieure droite. L'œil, au-dessous, paraît intact; mais le malade a été opéré déjà deux fois pour une tumeur située sur la face cutanée de la paupière. Elle a récidivé. Actuellement la tumeur occupe la région temporo-frontale droite; elle est multilobée et présente un bon nombre d'élévures noirâtres. Après extirpation, et sur la coupe, cet aspect est encore plus caractéristique. Le diagnostic posé est celui de sarcome mélanique et la pièce est apportée au laboratoire.

Examen histo-pathologique par MM. Sabrazès et Imbert. — Il s'agit d'une tumeur profonde, située au-dessous du plan des glandes sudoripares. Elle revêt l'aspect d'un mélanome à petites cellules dégradées

et à disposition sarcoïde, sauf en de rares points où on reconnaît le type basal. En somme, il y a là une grande métaplasie. La plupart des cellules sont en fuseau, comme effilées, à noyau bâtonnoïde. Elles occupent un tissu labouré de collagène qui délimite des logettes pour chacune d'elles. Assez souvent, de ces cellules effilées il ne reste plus que le noyau rétracté, défiant toute description, dans ce tissu aréolaire.

Il y a, à côté, d'autres plages, où le tissu du mélanome est mieux conservé. Elles montrent des cellules plus régulières, à cytoplasme vacuolisé autour du noyau et assez peu pigmenté. Le noyau lui-même paraît tourmenté, présente des bourgeonnements, des formes vacuolisées, en anneau. Parfois on note des cellules plurinucléées. Les mitoses sont peu nombreuses. Le van Gieson montre une réaction du collagène énorme et marque bien l'apparence sarcoïde de ce tissu.

OBSERVATION XIX.

Malade venu de l'extérieur et opéré, pendant les vacances, à l'hôpital St-André, par M. le docteur Mangé. Il présentait, à la région sus-hyoïdienne médiane, une tumeur sous-cutanée, adhérente à la peau, du volume d'une grosse noix. C'était là une récidive sur place, d'une tumeur mélanique opérée quelques mois auparavant. La pièce opératoire fut apportée au laboratoire et fixée au Bouin.

Examen anatomo-pathologique par MM. Sabrazès et Imbert. — Nous avons là un mélanome très envahissant et très pigmenté. On note surtout, dans la tumeur, des géodes remplies de tissus en voie de désintégration, c'est-à-dire que sur un fond érythrophile on voit des boules pycnotiques et de la mélanose.

Les cellules de la tumeur sont toutes du même type, fusiformes, à cytoplasme homogène, à noyau un peu allongé mais très riche en chromatine. Les mitoses sont assez nombreuses. Le collagène est abondant autour de ces cellules, de sorte qu'on pourrait penser à un mélanosarcome. Mais on ne voit pas de vaisseau sans paroi propre. Les nucléoles des cellules sont toujours très marqués, fortement acidophiles. Le stroma est intensément pigmenté et contraste avec les lobes de la tumeur qui le sont bien moins. On y note de la lymphocytose et de la plasmocytose.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE I. — Observation X, étude histo pathologique par Sabrazès et Imbert.

Bouin — Nitration — Hématéine, éosine. Aspect endothélioïde. Gemmation nucléaire. Mélanocyte binucléé, presque au centre de la préparation; noter ses expansions cytoplasmiques et sa pigmentation mélanique accentuée par l'argent réduit. Diversité de pigmentation (fumé, petits et gros grains).

Dessin par M. le professeur agrégé Muratet.

PLANCHE II. — Observation I, Sabrazès et Imbert.

Bouin — Coloration May-Grünwald-Giemsa. Coulée profonde de cellules malpighiennes s'égrenant autour du mélanome métastatique et se confondant avec ses éléments cellulaires.

Microphotographie réalisée par M. le professeur G. Dubreuil et M. Berger, préparateur.

PLANCHE III. — Observation VII, étude histo pathologique par Sabrazès et Imbert.

Bouin — Hématéine, éosine.

Sorte d'épithélioma baso-cellulaire, infiltré de cellules du type Langerhans. Aspect avant nitration.

Microphotographie réalisée par M. le professeur G. Dubreuil et M. Berger, préparateur.

PLANCHE IV. — Observation VIII, Bouin, nitration; hématéine, éosine.

Même plage que précédemment, traitée par le nitrate d'argent ammoniacal à 5 p. 100. Riche réseau de cellules du type Langerhans, mis en évidence.

Microphotographie réalisée par M. le professeur G. Dubreuil et M. Berger, préparateur.

PLANCHE V. — Observation XVI, étude histo-pathologique, Sabrazès, Imbert.

Bouin — Hématoxyline au fer, van Gieson.

Monstruosité cellulaires dans un mélanome sarcoïde.

Microphotographie réalisée par M. le professeur G. Dubreuil et M. Berger, préparateur.

CHAPITRE IV

LES FORMES CYTOLOGIQUES DES MELANOMES

D'après les cas de tumeurs mélaniques que nous avons pu examiner, cas provenant pour la plupart de biopsies et dont la fixation avait été irréprochable, nous pouvons déduire avec M. Sabrazès les types suivants :

1° *Le type basal plus ou moins indifférencié*, dans lequel nous retrouvons les cellules du type épithélial avec leur cytoplasme homogène, bien chromophile, leur noyau régulier, nettement nucléolé. Sur quelques préparations une disposition épidermoïde, avec des prolongements épineux, tend à s'ébaucher. Il est des cas où les cellules s'agminant, comme pour tendre au globe corné.

Ces formes rappellent un peu celles étudiées par Herrens-chmidt dans certaines tumeurs du corps thyroïde.

Mais dans cette variété de mélanomes il faut apporter encore des subdivisions :

a) *Le type basal proprement dit*, correspondant à la modalité que nous venons de décrire et que l'on retrouve dans les observations II, III, IV et V;

b) *Le type basal cylindromateux* dans lequel se creusent de nombreuses cavités. On discute encore pour savoir si ce qui disparaît, au sein de ces géodes, est le stroma ou les éléments de la tumeur. Disons seulement que dans quelques cas nous avons vu dans ces cavités des cellules rappelant celles de la tumeur bordante. De plus nous avons fait des colorations au muci carmin et à la thionine, qui n'ont pas révélé de mucus

dans ces cavités. Dans les cas n° VI et VII, cette évolution cylindromateuse au sein du mélanome était particulièrement marquée;

c) Type basal langerhansien. Dans notre cas n° VIII, les cellules rameuses du type de Langerhans étaient si nombreuses, si prédominantes, enveloppant les cellules globuleuses de la tumeur dans un réseau si serré, que nous avons cru devoir en faire un groupe à part. Nous savons que P. Masson a particulièrement bien étudié ces cellules rameuses pigmentaires et qu'elles lui ont servi de base dans sa classification des tumeurs mélaniques.

2° Type à cellules claires, spongiocytiques. — C'est là une forme très fréquente de mélanomes, si nous en croyons la proportion élevée des cas dans lesquels nous l'avons rencontrée. Elle se manifeste par de volumineuses cellules, à cytoplasme clair qui a une tendance à se vacuoliser jusqu'à réaliser, à son degré ultime, l'allure de physaliphores; le noyau lui-même se modifie, tend à se diviser sans cytodierèse, aboutissant à des formes plurinucléées; d'autres fois il est plus ou moins tourmenté, bourgeonnant, vacuolisé même comme le cytoplasme. C'est dans ces variétés de cellules que nous avons noté des noyaux multiples, de formes et de dimensions inégales, avec micronoyaux, qui doivent être interprétés comme des produits de mitoses et d'amitoses anormales.

C'est là encore que nous avons vu apparaître cette mince production précollagène ou collagène sertissant les cellules néoplasiques, leur donnant, dans certains cas, un aspect pseudo-endothélioïde sur les coupes. Il n'est pas rare de voir ces cellules s'orienter autour des vaisseaux sanguins, en disposant leur noyau excentriquement, affectant ainsi une disposition endocrinienne.

Les mitoses, dans ces tumeurs, contrairement à ce qu'on en a dit jusqu'à présent, sont nombreuses et des plus nettes, parfois anormales.

Dans les formes de mélanomes métastatiques, à développement intradermique, nous avons saisi, M. Sabrazès et moi, un fait curieux; sous l'influence du développement de la tumeur,

l'épiderme de recouvrement semble se mobiliser, dans quelques cas pénétrer les masses néoplasiques, enfin rompre sa vitrée et proliférer dans le derme, comme pour contribuer à peupler la tumeur métastatique de ses propres cellules. Ce processus est comme signé par des mitoses situées au niveau des promontoires malpighiens profonds. Le cas n° I démontre bien ce phénomène.

Mais si nous nous appuyons sur les cas étudiés ici, nous pouvons subdiviser ce type important en trois sous-groupes :

a) La forme polykaryocytoïde, où la multiplication des noyaux est particulièrement marquée dans les cellules et va de pair avec l'aspect spongieux du cytoplasme. Le cas n° IX en est un type;

b) La forme pseudo-endothélioïde, où les cellules s'entourent d'un liséré de collagène et de précollagène, tel que l'on a sur les coupes une apparence d'endothélium étalé. Nous en avons de beaux exemples dans les cas n° I, X, XI, XII, XIII, XIV, XV;

c) La forme pseudo-xanthomateuse, où la vacuolisation cytoplasmique est particulièrement marquée, dans presque toutes les cellules néoplasiques. Le cas n° XIV en est un exemple. Rappelons que dans les vacuoles cytoplasmiques des cellules nous n'avons pas trouvé les réactions histo-chimiques du mucus ni des lipoides.

Notons aussi, en passant, que les types que nous décrivons ne sont pas absolument tranchés pour chaque tumeur. Sur une préparation on peut remarquer des formes cytologiques assez différentes les unes des autres, et l'on vérifie bien souvent le grand polymorphisme des mélanomes sur une même pièce. Ce qui sert à les classer c'est, en définitive, la prédominance de tels ou tels des caractères que nous avons passés en revue et décrits.

3° *Type à cellules monstrueuses essaimées dans un tissu fondamental fusio-cellulaire.* — Ici le polymorphisme est poussé à son ultime degré. Au milieu d'un tissu sarcoïde, constitué par des cellules fusiformes, enchassées chacune dans une logette de collagène plus ou moins grêle, on voit apparaître des formes gigantesques de cellules et des types les plus variés qui ne se ressemblent que par leurs grandes dimensions.

Les unes, mononucléées, ont un noyau tourmenté, bourgeonnant, annulaire, excentrique ou parfois pycnotique.

Les autres, plurinucléées, réalisent une forme de cellules du type de la cellule de Langhans des tissus tuberculeux avec leurs noyaux, très nombreux, orientés en fer à cheval; d'autres fois ces noyaux se vacuolisent ou bien ils se rencontrent dans une même cellule à côté de micro-noyaux que l'on n'explique que par des mitoses ou des amitoses inégales. Les cytoplasmes sont le plus souvent chromophobes; mais les noyaux sont si polymorphes qu'ils défient presque toute description.

L'évolution du collagène est très marquée autour de tous ces éléments et autour des cellules fusiformes qui les avoisinent.

Nous avons vu de beaux exemples de ce type dans les cas n^{os} XVI et XVII.

4^e *Type sarcoïde*. — Ici l'allure fusiforme des cellules tumorales, leur élaboration abondante de collagène, impose presque à première vue l'étiquette de fibro-sarcome. Ce n'est qu'en y regardant de plus près que l'on trouve des formes de passage qui nous conduisent vers des cellules plus globuleuses à noyau bien nucléolé, ou vers des cellules plus étalées, polyédriques, évoquant une origine ectodermique. Ces cellules se sont profondément modifiées. On note cet aspect dans les cas n^{os} XVIII et XIX.

Nous gardons la conviction qu'il doit exister des tumeurs mélaniques d'origine mésenchymateuse; mais, au niveau de la peau, elles doivent être très rares. Leur différenciation, par la seule étude cytologique, d'avec les formes d'épithélioma mélaniques, profondément métaplasiques, offre de sérieuses difficultés.

Remarquons, en terminant, que la pigmentation peut aussi nous permettre de classer les tumeurs mélaniques :

1^o Nous distinguerons tout d'abord le *type très pigmenté*, dont l'étude cytologique est parfois troublée par la surcharge mélanique et où on peut être amené à procéder à la dépigmentation;

2° Un *type peu pigmenté*, où la mélanose du stroma, souvent plus marquée que la pigmentation de la tumeur elle-même, est d'un bon secours pour le diagnostic;

3° Enfin un *type apparemment apigmenté*, pour lequel il importe de révéler le pigment qui ne s'impose pas tout d'abord. Nous avons trouvé à l'aide de la nitratisation ou de la dopa-réaction des cas répondant à ces différents types.

RESUME ET CONCLUSIONS

L'étude de la cytologie et des formes cytologiques des mélanomes est utile pour le diagnostic de ces tumeurs. Le diagnostic d'ailleurs commande le pronostic et le traitement. Les travaux récents sur la mélanogénèse ont contribué à éclaircir la question de l'origine des mélanomes. Ils ont montré que dans la peau existent deux appareils mélanogènes :

L'un, très important, ectodermique, constitué par la couche basale de l'épiderme et ses équivalents, les cellules næviques, les cellules des mélano-épithéliomes;

L'autre, très accessoire, mésenchymateux, représenté par les cellules de la tache mongolique, des nævi bleus et de rares mélano-sarcomes vrais.

Au niveau de l'œil, les cellules mélanogènes, d'origine ectodermique et mésodermique ont à peu près la même importance (Miescher).

Les mélanocytes qui produisent le pigment, doivent être distingués des mélanophores, éléments macrophages, situés au voisinage des premiers et qui ne font que phagocyter la mélanine qu'ils sont incapables d'élaborer.

La technique anatomo-pathologique s'est enrichie de la dopa-réaction de B. Bloch qui permet de faire cette distinction en révélant une oxydase spécifique dans les seuls mélanocytes. En outre la méthode d'imprégnation argentique, simple et fidèle, est très utile dans l'étude des mélanomes apigmentés.

De l'étude de dix-neuf cas de mélanomes, nous avons pu dégager, avec M. Sabrazès, les modalités cytologiques suivantes :

1° *Le type basal*, constitué par des petites cellules, rappelant

un peu celles de la couche basale de l'épiderme, cellules tendant parfois à évoluer dans un sens épidermoïde. Il se subdivise lui-même en :

- a) Basal proprement dit;
- b) Cylindromateux;
- c) Langerhausien.

2° *Le type à cellules claires, spongiocytiqnes*, caractérisé par une tendance à la vacuolisation du cytoplasme, à la multiplication des noyaux, à la formation de collagène et de pré-collagène autour des cellules, réalisant une pseudo-disposition endothélioïde.

Suivant la prédominance de l'un ou l'autre de ces processus il se subdivise en :

- a) Polykaryocytoïde;
- b) Pseudo-endothélioïde;
- c) Pseudo-xanthomateux.

3° *Le type à cellules monstrueuses*, caractérisé par l'apparition dans un tissu fuso-cellulaire, de cellules énormes, à noyau tantôt simple et tourmenté, tantôt multiple, toujours pycnotique. Ici aussi la production de fin collagène sertissant les cellules est importante.

4° *Le type sarcoïde* où les cellules sont le plus souvent fusiformes et enchassées dans un collagène abondant.

D'après l'importance de la pigmentation enfin il faut distinguer :

- 1° Des formes très pigmentées;
- 2° Des formes peu pigmentées;
- 3° Des formes apparemment apigmentées.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen*,
C. SIGALAS.

Le Président,
J. SABRAZÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 16 décembre 1925.

Pour le Recteur de l'Académie :

Le Doyen délégué,

C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie jusqu'en 1924, consulter la thèse de BONNET (thèse de Lyon, 1910-1911) : *La mélanose et les tumeurs mélaniques*, avec ses 849 références ;

et l'article de TREUBERZ : « Zur Kenntniss der melanotischen Tumoren » (*Zeitschrift für Krebsforschung*, Bd XVIII, 1921), qui donne, de son côté, 269 références.

ADLER. — Darstellung stickstoffhaltiger Melanin. *Biochem. Ztschr.*, Berlin, 1923, CXL, p. 304-309.

— Darstellung von Melanin aus Benzol. *Ibid.*, 1923, CXXXVII, p. 201-205.

APERT. — Tache bleue sacrée mongolique chez un enfant bi-métis. *Archiv. de méd. d'enfants*, Paris, 1922, XXV, p. 295.

BAAR, BAUM et MEIROWSKY. — Der gegenwärtige Stand der Pigmentfrage. *Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskr.*, Berlin, 1923, VIII, p. 97-109.

BAHRAWY. — Ueber den Mongolenfleck bei Europäern. *Arch. f. Dermat. u. Syphil.*, t. CXLI, 1922, p. 171.

BALCEREK. — Multiple intrathorakale Metastasen nach maligner Degeneration eines Nävus pigmentosus. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1921, LVIII, p. 1327.

BEAUVIEUX et MURATET. — La mélanose conjonctivale, nævus pigmentaire de la conjonctive (étude anatomo-pathologique et pathogénique). *Arch. d'opht.*, Paris, 1913, XXXIII, p. 620.

BELOT et NAHAN. — Traitement des nævocarcinomes. *Bull. du cancer*, mars 1925.

BITTDORF. — Pigmentation de la peau. *Muenschner med. Wchnschr.*, 23 février 1923. Analyse in *Presse médicale*, 14 avril 1923.

- BLOCH (Br.). — Ueber die Entwicklung des Haut und Haarpigmentes beim menschlichen Embryo. Ursache der Canities. *Arch. f. Dermat. u. Syphil.*, 1921, t. CXXXV.
- Zur Kritik der Dopatheorie Entgegnung auf die Arbeit von K. Heudorfer. *Ibid.*, 1921, t. CXXXVI, p. 231-244.
- Nouvelles recherches sur le problème de la pigmentation dans la peau. *Bull. Soc. franç. dermat. et syph.*, Paris, 1921, XXVIII, p. 77, 96.
- Zur Chromatoforenfrage. *Dermat. Zeitschr.*, 1921, Bd XXXIV, p. 253.
- Ueber den Mongolenfleck bei Europäern. *Verhandlg. der Schweizerisch. Naturforsch. Gesellsch.*, Schaffhausen, 1921.
- Pigmentation dans les nævocarcinomes. Rapport au II^e Congrès de dermatologie de langue française, Strasb., 1923, p. 121.
- Der jetzige Stand der Pigmentlehre. *Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskr.*, VIII, 1923.
- Les nævo-cancers. *Paris médical*, 21 février 1925.
- CAUDIÈRE. — Recherches sur l'évolution des cellulés pigmentaires dans le cancer mammaire envahissant l'épiderme. *C. R. Soc. de biol.*, 11 décembre 1925.
- CEVARIO. — I tumori melanotici. *Rassegna intern. di clin. e therap.*, Napoli, 1923, IV, 294-306.
- CIVATTE. — Le pigment cutané. *Paris méd.*, 1924, LI, 259-267.
- DARIER. — *Précis de dermatologie*, 1923, p. 303.
- Le mélanome malin mésenchymateux. *Bull. du cancer*, mai 1925.
- DEELMANN. — Pigmentlose Nävusgeschwülste. *Acta dermato-venereologia*, III, 1922.
- EIZAGUIRRE. — La tache mongolique au Pérou. *Arch. méd. des enfants*, Paris, 1922, XXV, p. 19-22.
- FISCHER. — Ein Beitrag zur Nävusfrage. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, Berlin, 1922, p. 271-299.
- GANS. — Zur Genese des Hautpigmentes. *Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskr.*, Berlin, 1922, IV, p. 1 à 12.
- GOMELA. — Ueber Hautpigment bei kindern-u. menschlichen Föten. *Jahrb. f. Kinderh.*, Berlin, 1922, XLVIII, 123-128.

- HALKIN. — Contribution à l'étude des mélanomes de la peau. *Ann. de méd.*, Paris, 1922, XII, 189 à 225, 1 pl.; et *Bull. Acad. roy. de méd. de Belg.*, Bruxelles, 1921, p. 436 à 462.
- HEROLD. — Der heutige Stand der Pigmentfrage in der menschlichen Haut. *Med. Klin.*, Berlin, 1922, XVIII, p. 184-187.
- HERRENSCHMIDT. — Carcinomes pavimenteux du corps thyroïde, leur interprétation par la théorie des tumeurs d'origine basale. Thèse Paris, 1903-1904.
- HUDELO, CAILLAU et RICHON. — Trois nævo-cancers présentés au 1^{er} Congrès de dermatologie de langue française. Paris, juin 1922.
- HISACHI-IIJIMA. — Ueber die Pigmentzellen in der Haut der erwachsenen Japaner als Ueberbleibsel des Mongolentflecks. *Acta dermatologica*, 1924, p. 37.
- JEANNENEY et GRÉ. — Deux cas de mélanome. Soc. anatomo-clinique de Bordeaux (11 mai 1925); In *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*.
- KAUFMANN-WOLF. — Beitrag zur Kenntnis der präcarcinomatösen Alteration bei pigmentierten Nävi. *Arch. f. Derm.*, Berlin, 1923, CXLIV, 73-103.
- KISSMEYER. — Die Herkunft der « Nävuszellen » durch das Dopa verfahren beleuchtet. *Arch. f. Dermat.*, Wien u. Leipz., 1921, 478-483.
- Recent pigment studies. *Biblioth. f. Læger Kobenh.*, 1922, CXIV, 391-406.
- KOGOJ. — Etiology and histogenesis of Nævus. *Cesta dermat. Praha*, 1922, III, 169-176.
- KROMAYER. — Die Begeitigung von Pigmentflecken in der Haut. *Deutsch. med. Wchnsch.*, Leipzig, 1922, XLVIII, 526.
- LAUZE. — Sur un cas de tache bleue mongolique chez un enfant européen. *Bull. Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, 1921-1922, III, p. 345-352.
- LEVEN. — Zur Frage von der Entstehung der menschlichen Muttermaeler. *Dermat. Wchnschr.*, Leipz. u. Hamb., 1923, LXXVII, p. 873.
- LINDBERG. — Autour de la question du pigment cutané. *Ann. de dermat.*, Paris, 1923, IV, p. 353, 448.

- LIPSCHÜTZ. — Ueber das experimentelle Melanose der Maus. *Dermat. Wchnschr.*, Leipzig, 1923, LXXXVI, p. 749-751.
- LUDFORD. — Nuclear activity during melanosis. *J. roy. micr. Soc.*, London, 1924, 43-28, 2 pl.
- MASSON. — Les cellules de Langerhans, leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. *Bull. Soc. fr. de dermatol.*, Paris, 1921.
- Examens de laboratoire. Tumeurs. Coll. Sergent.
- Essai sur les tumeurs næviques. *Bull. du cancer*, 1923, p. 303.
- Anatomie pathologique des tumeurs næviques. Congrès de dermatologie de Strasb., 1923, p. 88.
- Anatomie pathologique des nævicarcinomes. *Revue générale de clin. et thérap.*, Paris, 1923, XXXVII.
- MAWAS et VEIL. — Contribution à l'étude des nævi et tumeurs næviques de la paupière et de la conjonctivite. *Bull. du cancer*, février 1925, p. 81.
- MAWAS. — Procédé de dépigmentation. *C. R. Soc. biol.*, 1913.
- MEIROWSKY. — Tierhaut und Menschenhaut. *Klin. Wchnschr.*, Berlin, 1922, I, p. 1004.
- MELCHIOR, ROBERT et VIGNE. — Les travaux récents sur la mélanine normale et pathologique à propos d'un cas de nævocarcinome. *Marseille méd.*, 1924, LXI, p. 140, 146.
- MENDES DA COSTA. — Radiumthérapie des tumeurs næviques. *Acta dermat.*, I, 1921.
- MERTENS. — Pigmentveränderungen an einem Melanomschimmel. *Arch. f. Dermat.*, Berlin, 1924, CXIX, 199, 203.
- MEYER. — Experimentelle Untersuchungen ueber das Abtransport des Hautpigments. *Dermat. Zeitschr.*, Berlin, 1921, XXXII, p. 348.
- MIESCHER. — Die Chromatophoren der menschlichen Haut. *Arch. f. Dermat. u Syph.*, 1922, t. CXXXIX, p. 313.
- * Die Pigmentgenese im Auge. *Archiv f. microscopische Anatomie*, 1922.
- MILIAN, BELOT et NAHAN. — Un cas de nævocarcinome guéri par la radiothérapie. *Bull. Soc. fr. dermatol.*, Paris, 1924, XXXI, p. 318, 320.

- MONTPELLIER et LACROIX. — Un cas de mélano-épithéliome chez un musulman algérien. *Bull. soc. fr. dermat. et syph.*, Paris, 1921, XXVIII, p. 471.
- MURERO. — Un caso di esteso nevo pigmentario tubero-piloso. *Gior. ital. d. mal. ven.*, Milano, 1923, LXIV, 638-642, 1 pl.
- NAGEOTTE. — Évolution de la matière dans ses rapports avec la vie (édit. Masson, 1922, p. 17 et s.).
- PAUTRIER et HELLE. — Vaste nævus pigmentaire et pileux de la cuisse. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syph.*, Paris, 1924, XXXI, p. 21, 23.
- PAUTRIER et HUGEL. — Maladie nævique généralisée. *Ibid.*, 1922, XXIX, p. 81, 91.
- PERRONCITO. — Tumeur mélanique du bœuf; mélanose pulmonaire du bœuf et de la chèvre. *Bull. Soc. centrale de méd. vétérin.*, Paris, t. CXVIII.
- PETGES. — Nævus achromique. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syphil.*, Paris, 1921, XXVIII, p. 302, 304.
- PEYRON et BONNIN. — Sur une tumeur mélanique du bras. *Bull. du cancer*, 1923, p. 364.
- PINEDO. — Cromatoforo sarcoma de la piel. *Semana med.*, Buenos-Ayres, 1922, XXIX, 1050.
- RONDONI. — Sulla origine della melanin. *Riforma med.*, Napoli, 1921, XXXVII, p. 825, 827.
- ROUSSY. — Le cancer du goudron. *Presse médicale*, 1922.
- SABRAZÈS et LAFON. — Le chalazion, *Semaine médicale*, 1911.
- SABRAZÈS, MURATET et ANTOINE. — Épithélioma mélanique de la paupière consécutif à une morsure chez un chat. Soc. Linnéenne de Bordeaux, 1908.
- SACCARDI. — Melanine di origine adrenalinica. *Boll. d. Soc. eustach.*, Camerino, 1922, XX, n° 3, p. 9 à 15.
- Ueber Melanin die aus Adrenalin hervorgehen. *Bioch. Ztschr.*, Berlin, 1922, CXXXII, p. 439, 442.
- Melanine dai derivati del pirrolo. *Arch. di fisiol.*, Firenze, 1922, XX, p. 345-358, 1 pl.
- SATO. — Beitrag zur Kenntnis des « blauen Nævus ». *Dermat. Wchnschr.*, Leipz. u. Hamb., 1921, LXXIII, p. 1073-1077.

- SIEMENS. — Untersuchungen u. die OEtologie der Nævus. *Archiv f. Dermat. u. Syphil.*, Berlin, 1924, CXLV, p. 207.
- Ueber die Bedeutung der Erbaulagen fur die Entstehung der Muttermäler. *Ibid.*, 1924, CLVII, p. 1 à 60.
- SPENCER. — Melanosis. *Britisch M. J.*, London, 1923, II, p. 907-913.
- SPILLMANN et WATRIN. — Les pigmentations cutanées acquises. *Médecine*, Paris, 1924-1925, VI, p. 126-129.
- STEDEN. — Ueber epitheliale Genese des Pigmentnævus. *Frank. Ztschr. f. Path. Muensch. u. Wiesb.*, 1922, XXXVII, p. 64 à 83.
- STRANZ. — Zur Kenntnis der « blauen Nævi ». *Archiv f. Dermat.*, Berlin, 1924, CXLVII, p. 131 à 134.
- THANNHAUSER et WEISS. — Ueber das Melanogen bei melanotischen Tumoren. *Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. innere Med.*, Muensch., 1922, XXXIV, p. 156 à 160.
- TOLDT. — Ueber die flächenhafte Verbreitung der Pigmente in der Haut bei Menschen u. Affen. *Mitt. d. anthrop. Gesellsch.*, in Wien, 1921, LI, p. 161-183.
- TURCHINI et LADREYT. — Sur la formation de la mélanine dans la poche du noir de la seiche. *C. R. Soc. biol. Paris*, 1921, LXXXV, p. 905 à 907.
- UYENO. — Observations on the melanophores of the skin. *J. physiol. Lond.*, 1922-1923, LVI, p. 348, 352.
- VEIL. — Tumeurs næviques des paupières et de la conjonctive. Thèse de Paris, 1925. Résumée dans le *Bull. du cancer*, n° 7, 1925.
- ZARFL. — Ueber die morphologische Bedeutung der blauen Geburtsflecke. *Ztschrift. f. Kinderh.*, Berlin, 1921, XXXI, p. 80 à 97.

